

6 - AMINO - 5 - HYDROXY - 4 - PYRONE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

JÜRGEN PLÜCKHAN

aus Stendal

Berlin 1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0037

6 - AMINO - 5 - HYDROXY - 4 - PYRONE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

JÜRGEN PLÜCKHAN

aus Stendal

Berlin 1968

Herrn Prof. Dr. F. Eiden möchte ich für die wohlwollende Förderung und großzügige Unterstützung meiner Arbeit herzlich danken.



Von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen

Fakultät der Freien Universität Berlin als

Dissertation angenommen am 6. 5. 1968

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1968

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr.-Ing. G. Manecke

Tag der Promotion: 2. DEZ 1968

Meiner Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

VEREINIGTE VERLAGS-ANSTALTEN

THEORETISCHER THEIL

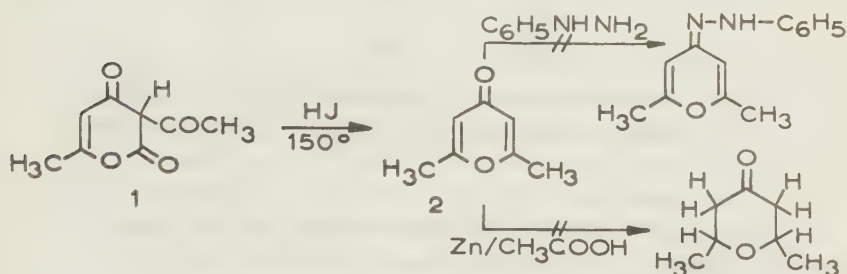
I N H A L T

	Seite
1. STRUKTUR UND REAKTIONSVERHALTEN VON 4-PY- RONEN	1
2. 6-NITRO-5-HYDROXY-4-PYRONE	8
3. 6-AMINO-5-HYDROXY-4-PYRONE	19
4. N- [4-PYRONYL-(6)-] ACETAMIDINE	40
5. 6-[1'-ÄTHYL-1',2'-DIHYDRO-PYRIDIN(2')-IMI- NODIAZO] -4-PYRONE	48
6. 5-HYDROXY-6-AMINO-4-PYRIDON-DERIVATE	63
7. OPTISCHE EIGENSCHAFTEN VON 4-PYRONEN UND 4-PYRIDONEN	69
8. ZUSAMMENFASSUNG	87
EXPERIMENTELLER TEIL	
INHALTSVERZEICHNIS DES EXPERIMENTELLEN TEILS	89

1. STRUKTUR UND REAKTIONSV ER - HALTEN VON 4 - PYRONEN

1.1. 4-Pyrone als Heteroaromaten

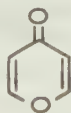
Bereits 1890 hatte Feist beobachtet, dass die Reaktionen des aus Dehydracetsäure (1) dargestellten 2,6-Dimethyl-4-pyrons (2) nicht seiner Formulierung als Dienon entsprechen¹⁾:



Wie Feist fand, bildet das 4-Pyrone 2 als Keton weder mit Phenylhydrazin ein Hydrazone, noch lässt es sich gemäss seiner olefinischen Struktur mit Zink und Eisessig reduzieren. Andererseits werden wie Collie und Tickle zeigten mit anorganischen und organischen Säuren Salze erhalten.²⁾ Das Fehlen der typischen Keton- und Olefineigenschaften und der basische Charakter dieser Verbindungen haben Baeyer³⁾ und später auch Hantzsch⁴⁾ veranlasst, für 4-Pyrone eine benzolähnliche aromatische Struktur anzunehmen.



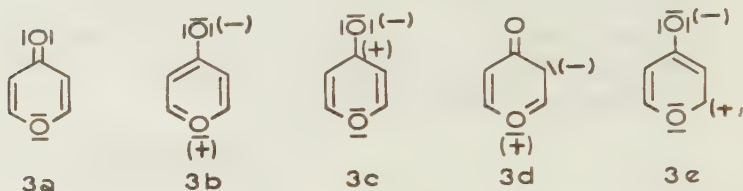
Collie u. Tickle



Baeyer

- 1) F. Feist, Liebigs Ann. Chem. 257, 253 (1890)
- 2) J.N. Collie u. T. Tickle, J. chem. Soc. (London) 75, 715 (1899)
- 3) A. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2338 (1910)
- 4) A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1535 (1919)

Die elektronentheoretische Deutung der Struktur der 4-Pyrone stammt im wesentlichen von Arndt und Mitarbeitern.⁵⁾ Danach tritt ein freies Elektronenpaar des Ringsauerstoffes über die Doppelbindungen des Ringes mit der Carbonylgruppe in Wechselwirkung ($3a \longleftrightarrow 3b$).



Die Berechnung der Dipolmomente des 2,6-Dimethyl-4-pyrone ergab für Formulierung **3a** 1,75 D und für die polare Struktur **3b** 22 D. Auf experimentellem Wege wurde für das Pyron **2** ein Moment von 4,05 D gefunden. Dieses Ergebnis spricht für ein mesomeres System, an dem ausser Struktur **3a** und **3b** auch die Grenzstrukturen **3c-e** beteiligt sind.^{6 u. 7)}

1.2. Reaktionen von 4-Pyronen mit elektrophilen und nucleophilen Reagenzien

Wie Grenzformel **3d** erwarten lässt, finden elektrophile Substitutionen in 3- bzw. 5-Stellung der 4-Pyrone statt.⁸⁾ So entsteht bei der Bro-

5) F. Arndt u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1903 (1924); **58**, 1612, 1633 (1925); **63**, 2393 (1930)

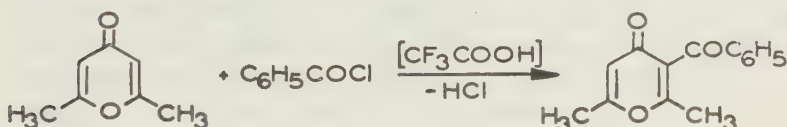
6) F. Arndt, G. T. O. Martin u. J. R. Partington, J. chem. Soc. (London) **1935**, 602

7) E. C. E. Hunter u. J. R. Partington, J. chem. Soc. (London) **1933**, 87

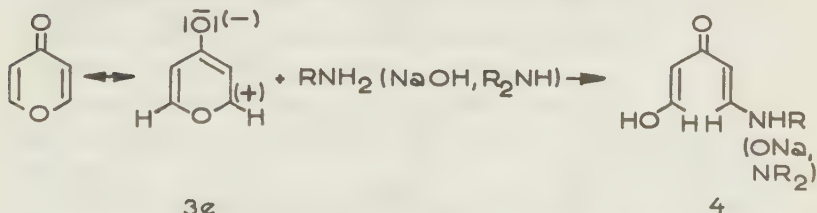
8) Zusammenfassende Beschreibung der 4-Pyrone
a) L. F. Cavalieri, Chem. Rev. **41**, 525 (1947);
b) J. Fried, Heterocyclic Compounds, J. Wiley u. Sons, 1959, Vol. 1, Seite 343; c) E. H. Rodd, Chemistry of Carbon Compound, Elsevier Publishing Company, 1959, Vol. IV, 821; d) F. M. Dean, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds Butterworths, 1963, Seite 82

mierung des Pyron-Derivates 2 3-Brom- und 3,5-Dibrom-2,6-dimethyl-4-pyron.⁹⁾

In Trifluoressigsäure soll 2,6-Dimethyl-4-pyron zu 3-Benzoyl-2,6-dimethyl-4-pyron benzoyliert werden können.¹⁰⁾



Nucleophile Reaktionen erfolgen, in Übereinstimmung mit Formel 3 e, unter Ringöffnung an den Kohlenstoffatomen 2 und 6 der 4-Pyrone.^{8a-b u. 11)}



Aufspaltungsprodukte des Typs 4 können gegebenenfalls zu 4-Pyridonen weiterreagieren.¹²⁾ 4-Pyryl wandelt sich bei der Einwirkung von kalter Natronlauge in das Natriumsalz des Diformylacetons um.¹³⁾

1.3. Reaktionsverhalten von 5-Hydroxy-4-pyronen

Chemische und physikalische Eigenschaften der Pyrone hängen in beträchtlichem Masse von den Substituenten ab. So steigt z.B. in der Reihe

9) Feist u. Baum, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 3562(1905)

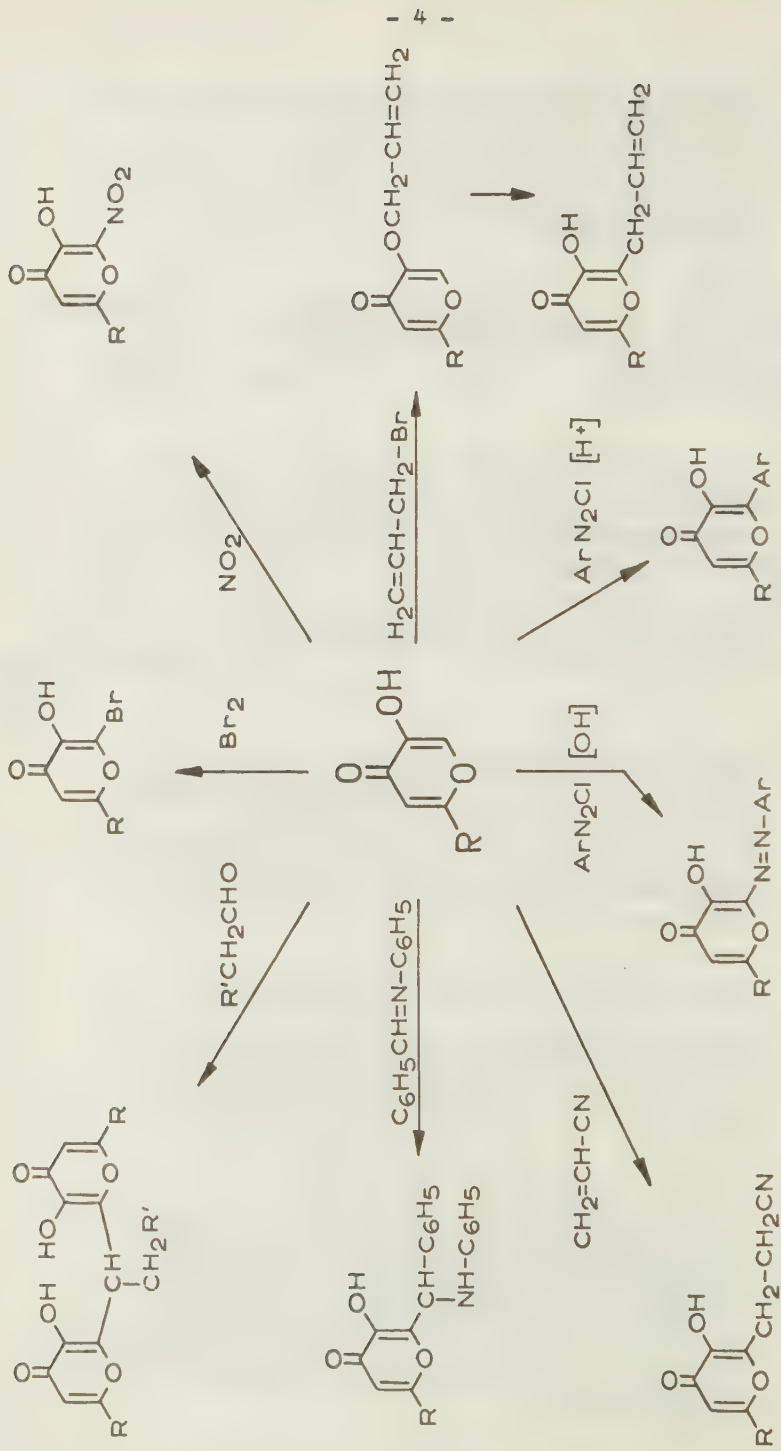
10) L.L.Woods u.P.A.Dix, J.org.Chemistry 24, 1126(1959)

11) K.Dimroth, Neuere Methoden der präparativen organ.Chemie, Weinheim/Bergstr., 1960, Band III, Seite 239, u. dort angegebene Literatur

12) a) H.Ost, J.prakt.Chem. (2) 27, 257(1883); 29, 378(1884);

b) J.Armit u.T.Nolan, J.chem.Soc. (London) 1931, 3023

13) R.Willstätter u.R.Pummerer, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 1461(1905)



2,6-Diphenylpyron, 2-Phenyl-6-methylpyron und 2,6-Dimethylpyron die Basizität an.¹⁴⁾

Die Hydroxylgruppe gehört zu den Substituenten, die einen besonders starken Einfluss auf die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Pyrone ausüben können. Im Gegensatz zu anderen Pyranderivaten sind bei 5-Hydroxy-4-pyronen elektrophile Substitutionen in 6-Stellung bevorzugt. Beispielsweise gelingen am Kohlenstoffatom 6 Halogenierungen, Nitrierungen, Umsetzungen mit Diazoniumsalzen und andere elektrophile Reaktionen (siehe Schema Seite 4)^{8a-d u. 15)}.

Dagegen wird die Ringöffnung durch basische Reagenzien am C₆-Atom erschwert; z.B. sind 5-Hydroxy-4-pyrone gegenüber wässrigem Alkali widerstandsfähiger als andere Pyrone.¹⁶⁾

In gleicher Weise bereitet die Umsetzung von Hydroxypyronen mit Aminen zu Pyridonen Schwierigkeiten.¹⁷⁾

Die Einführung der Hydroxylgruppe bewirkt auch Veränderungen der optischen Eigenschaften der 4-Pyrone. Die langwelligen Hauptmaxima der UV-Spektren von 5-Hydroxypyronen sind im Vergleich zu den Maxima der entsprechenden 4-Pyrone ohne Hydroxylgruppe bathochrom verschoben.¹⁸⁾

In den NMR-Spektren macht sich die Gegenwart des OH-Substituenten durch chemische Verschiebung der Ringproton-Signale bemerkbar.¹⁹⁾

14) Johnson u. Partington, J. chem. Soc. 1931, 86

15) Firmenschrift Pfizer Nr. 502

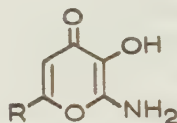
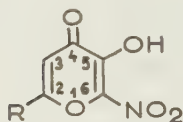
16) A. Beelik u. C. B. Purves, Can. J. Chem. 33, 1361 (1955)

17) K. Heyns u. G. Vogelsang, Chem. Ber. 87, 1377 (1954)

18) F. Eiden, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 292/64, 355, 461 (1959)

19) C. T. Mathis u. J. H. Goldstein, Spectrochim. Acta 20, 871 (1964)

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, den Einfluss von Substituenten in 6-Stellung auf die chemischen und physikalischen Eigenschaften der 5-Hydroxypyrrone zu untersuchen, wobei die Untersuchung der 6-Nitro- und 6-Amino-5-hydroxypyrrone bzw. ihrer Derivate besonders lohnend erschien,



weil

1. Nitro- und Aminogruppe verschieden starke elektrostatische und entgegengesetzte mesomere Substituenteneffekte besitzen,
2. Nitro- und Aminohydroxypyrrone sich als aromatische Heterocyclen gut mit den eingehend beschriebenen Nitro- und Aminophenolen vergleichen lassen, und
3. diese Stoffgruppe seit ihrer Entdeckung durch Ost²⁰⁾ und Reibstein²¹⁾ kaum untersucht worden ist.

Bis hierher sind die 4-Pyrone ausschliesslich in Hinblick auf ihren aromatischen Charakter betrachtet worden.

In vielen Fällen lassen sich die Eigenschaften der 4-Pyrone jedoch auch durch Anwendung des "Vinylogieprinzips"²²⁾ erklären. Danach kann die Pyron-Pyridon-Umwandlung als Reaktion eines vinylogen Lactons mit einem Amin zum vinylogen Säureamid verstanden werden.

20) H. Ost, J.prakt.Chem. (2) 19, 177 (1879)

21) T. Reibstein, J.prakt.Chem. (2) 24, 276 (1881)

22) L. Claisen, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 144 (1926)

Die bei 4-Pyronen auftretende relativ langwellige Absorption im UV-Bereich führt man ebenfalls auf das Vorliegen der Struktur eines vinylogen Säurederivates (Oxonol)²³⁾ zurück.

Für die Untersuchung vinyloger Säureamide vom Typ der 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone ergab sich daher die Frage, ob auch im chemischen und physikalischen Verhalten dieser Verbindungen Übereinstimmungen mit der Säureamidstruktur zu beobachten sind.

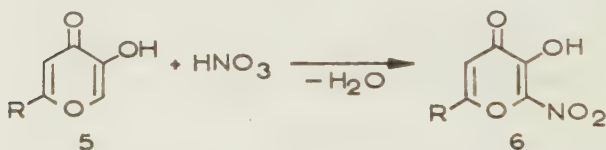
23) S. Dähne, Z.Chem.(Leipzig) 5, 441 (1965)

2. 6 - N I T R O - 5 - H Y D R O X Y - 4 - P Y R O N E

2.1. Darstellung von 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen

2.1.1. In der Literatur angegebene Verfahren

Die Darstellung von 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen wurde bereits vor etwa 90 Jahren von H. Ost ²⁰⁾ sowie T. Reibstein ²¹⁾ beschrieben. Ost nitrierte die Pyromekonsäure (5 a) mit wasserfreier Salpetersäure in Eisessig und erhielt in etwa 30 proz. Ausbeute 6-Nitro-pyromekonsäure ²⁴⁾ (6 a):



5 a R = H

b R = COOC₂H₅

c R = COOH

d R = CH₃

6 a R = H

b R = COOC₂H₅

c R = COOH

d R = CH₃

Reibstein stellte 6-Nitro-komensäureäthylester (6 b) in 20 proz. Ausbeute durch Übergießen von Komen-säureäthylester (5 b) mit konzentrierter Salpetersäure dar. Die Ausbeute an 6 b liess sich durch Einleiten von Stickoxiden in die ätherische Suspension des Esters 5 b auf fast das Doppelte steigern.

24) E.L. Shimmin und I. Challenger, J.chem.Soc. 1949, 1185

Reibsteins Versuche, 6-Nitro-komensäure(6c) durch direkte Einwirkung von Salpetersäure zu erhalten, misslangen. Das Pyron wird - auch nach meinen Erfahrungen - unter Bildung von Blausäure und Oxalsäure zerstört.

2.1.2. Eigene Versuche zur Darstellung von 6-Nitro-komensäure, 6-Nitro-komensäureäthylester sowie 6-Nitro-allomaltol

Wie ich fand, gelingt es, Komensäure(5c) in Eisessig mit Acetylnitrat zu 6c in etwa 40 proz. Ausbeute zu nitrieren. Der Nachteil dieser Methode ist die Verwendung des explosiven Reagenzes²⁵⁾. Ich habe deshalb das Nitropyron 6c durch Eintropfen von wasserfreier Salpetersäure in die ätherische Suspension des Esters 5c gewonnen.

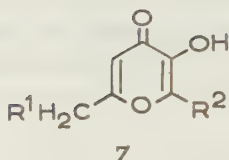
In gleicher Weise liess sich das Pyron 5d in 6-Nitro-allomaltol(6d) überführen.

2.1.3. Nitrieren von Kojisäure und Kojisäurederivaten

Schwieriger gestaltete sich die Nitrierung der Kojisäure (2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-4-pyron, 7a). Auch unter schonenden Bedingungen entstanden nur gelbe Öle, die nach Blausäure und nitrosen Gasen rochen. Sie lösten sich wie die anderen Nitropyrone in Wasser mit intensiv gelber Farbe; mit Eisen-III-chlorid-Reagenz entstand eine rote Färbung.

Ich verwandte deshalb Derivate der Kojisäure, in denen die Hydroxymethylengruppe gegen Oxydation geschützt war; von den Nitroderivaten dieser Verbindungen war eine geringere Löslichkeit in Wasser zu erwarten.

25) W.König, Angew.67, 157(1955)



- | | | |
|-----|--------------------|--------------|
| 7 a | $R^1 = OH,$ | $R^2 = H$ |
| b | $R^1 = Cl,$ | $R^2 = H$ |
| c | $R^1 = CH_3COO,$ | $R^2 = H$ |
| d | $R^1 = C_6H_5COO,$ | $R^2 = H$ |
| e | $R^1 = Cl,$ | $R^2 = NO_2$ |
| f | $R^1 = CH_3COO,$ | $R^2 = NO_2$ |
| g | $R^1 = C_6H_5COO,$ | $R^2 = NO_2$ |

Als geeignet erwiesen sich die Kojisäurederivate 7 b , 7 c und 7 d . Diese Verbindungen liessen sich in Äther oder Eisessig in brauchbaren Ausbeuten in die entsprechenden Nitroderivate 7 e , 7 f und 7 g überführen.

2.2. Eigenschaften von 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen

2.2.1. Verhalten in Lösungsmitteln

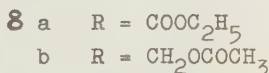
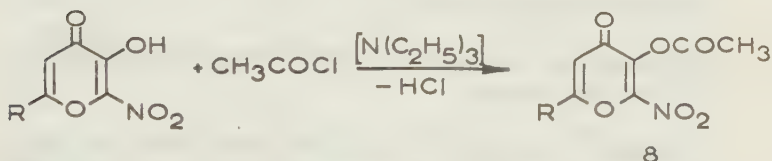
Die 6-Nitro-chlorkojisäure 7 e ist relativ unbeständig. Die gelbe Substanz verfärbt sich nach kurzer Zeit, auch beim Aufbewahren im Exsikkator. Beim Erhitzen in Lösungsmitteln, besonders in Wasser, zersetzt sie sich. Die Lösungen werden braun, man beobachtet Gasentwicklung, und es tritt der Geruch nach Blausäure auf. Entsprechend verhält sich, wie H. Ost berichtete, die 6-Nitro-pyromekonsäure 6 a . Dagegen sind 6-Nitro-komensäureäthylester (6 b), 6-Nitro-allocaltol (6 d) und die Nitrokojisäurederivate 7 f sowie 7 g wesentlich stabiler.

2.2.2. Verhalten gegenüber Acylierungsmitteln

Zu weiteren Untersuchungen der chemischen und physikalischen Eigenschaften habe ich hauptsächlich das 6-Nitro-2-acetoxymethylen-5-hydroxy-4-pyron (7 f) und

den 6-Nitro-komensäureäthylester(6b) benutzt, da die Ausgangsprodukte dieser Substanzen relativ leicht herzustellen waren.

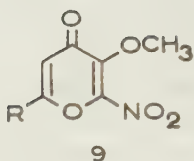
Die Acetylierung der Hydroxylgruppe in 5-Stellung bei den genannten Verbindungen muss schonend durchgeführt werden, denn sowohl die Nitropyrone 6b und 7f als auch die entstehenden Acetylierungsprodukte zersetzen sich, besonders bei höheren Temperaturen, leicht. So entstanden beim Erwärmen der 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyrone mit Acetanhydrid nur braune, ölige Zersetzungsprodukte. Dagegen gelang es, 6-Nitro-5-acetoxy-2-carbäthoxy-(8a) und 6-Nitro-5-acetoxy-2-acetoxymethylen-4-pyrone(8b) mit Acetylchlorid in absolutem Aceton bei Zimmertemperatur und in Gegenwart von Triäthylamin darzustellen.



Die 5-Acetoxygruppe ist sehr hydrolyseempfindlich. Ein geringer Wassergehalt in Lösungsmitteln genügt, um die Acetylverbindungen beim Umkristallisieren aufzuspalten.

2.2.3. Einwirkung von Diazomethan

Bei der Behandlung von 6-Nitro-5-hydroxy-2-acetoxymethylen-4-pyrone(7f) mit Diazomethan entstand das O-Methylderivat 9a.



- 9 a R = $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
 b R = COOC_2H_5
 c R = COOCH_3

Diese Substanz 9a zersetzte sich innerhalb weniger Tage. Schwierigkeiten bereitete die Darstellung des 6-Nitro-5-methoxy-2-carbäthoxy-4-pyrone (9b) durch Methylierung mit Diazomethan. Zwar konnte ich ein festes Produkt erhalten, es verflüssigte sich jedoch nach kurzem Stehen und liess sich dann nicht mehr umkristallisieren. Dagegen gelang die Darstellung des Methylesters 9c durch Methylierung der 6-Nitro-komensäure (6c).

2.2.4. Physikalisch-chemische Eigenschaften von 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen

K. Murai²⁶⁾, K. Tsuji²⁷⁾ sowie die russischen Autoren M.W. Gorjajen, W. Ss. Wolkowa und G. A. Tolstikow²⁸⁾ haben die Dissoziationskonstanten einiger 5-Hydroxy-4-pyrone gemessen und festgestellt, dass diese Verbindungen relativ sauer sind (siehe Tabelle I). Ich habe den Einfluss der Nitrogruppe auf die Acidität der Hydroxypyronen 6b und 7f untersucht und gefunden, dass die Einführung der Nitrogruppe eine Erniedrigung der pK-Werte um etwa 5 Einheiten bewirkt

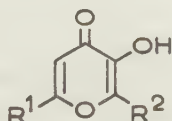
26) K. Murai, Firmenzeitschrift über Kojisäure, Chas. Pfizer u. Co.

27) K. Tsuji, J. Sci. Research Inst (Tokyo) 4B, 126 (1954)

28) M.J. Gorjajen, W. Ss. Wolkowa u. G. A. Tolstikow, Zhur. Obshchei Khim. 28, 2102 (1958); ref. C1959, 14672

(siehe Tabelle I). Die Dissoziationskonstanten wurden durch potentiometrische Titration ermittelt (siehe experimenteller Teil).

Tabelle I pK-Werte einiger 5-Hydroxy-4-pyrone



Substituent R ¹	Substituent R ²	pK-Wert (OH-Gruppe)
CH ₂ OCOCH ₃	NO ₂	2,60 ⁺)
COOC ₂ H ₅	NO ₂	2,36 ⁺)
H	H	7,91 ²⁷⁾
CH ₃	H	8,28 ²⁷⁾
CH ₂ OH	H	8,06 ⁺) ; 8,05 ²⁶⁾ ; 7,90 ²⁷⁾
COOC ₂ H ₅	H	6,8 ⁺)
COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	4,85 ⁺)
COOH	COOH	9,82 ²⁸⁾ ; 10,81 ²⁷⁾
COOH	H	7,68 ⁺) ; 7,67 ²⁷⁾ ; 7,43 ²⁸⁾

+) eigene Messungen

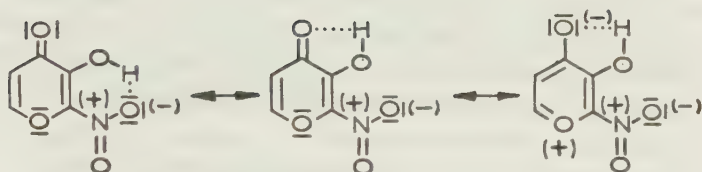
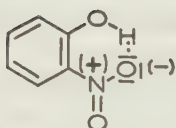
Wie ein Vergleich der Nitropyrone mit Phenol und o- bzw. p-Nitrophenol (siehe Tabelle II) zeigt, ist die acidifizierende Wirkung der Nitrogruppe in den Pyronen wesentlich stärker.

Tabelle II pK-Werte einiger Phenolderivate²⁹⁾

Phenol	9,91
o-Nitrophenol	7,23
m-Nitrophenol	8,35
p-Nitrophenol	7,16
Salicylsäure ³⁰⁾	ca. 14

Der induktive Effekt³¹⁾ der Nitrogruppe des o-Nitrophenols sollte sich auf die Säurestärke der benachbarten, räumlich nahen Hydroxylgruppe besonders stark auswirken. Die pK-Werte der o- und p-Verbindungen sind jedoch fast gleich, da das undissoziierte o-Nitrophenol durch Chelatbildung stabilisiert wird.³²⁾

- 29) Ch.M.Judson and M.Kilpatrick, J.Amer.chem.Soc. 71, 3110, 3115
 30) N.Konopik u.O.Leberl, Monatshefte 80, 655 (1949)
 31) Damit ist der gesamte elektrostatische Effekt der Nitrogruppe gemeint (E.S.Gould, Mechanismus u.Struktur in der organischen Chemie, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr., 1962, S.240); hier wird nicht zwischen dem sogen. "induktiven" Effekt - Fortpflanzung in der Kohlenstoffkette - und dem sogen. "Feldeffekt" - Ausbreitung im freien Raum bzw. Lösungsmittel - unterschieden, G.Kirkwood u.F.H. Westheimer, J.chem.Phys. 6, 506, 513 (1938); C.Tanford, J.Amer.chem.Soc. 79, 5348 (1957)
 32) z.B. B.Franck, H.Hörmann u.S.Scheibe, Ber. 90, 335 (1957)



In den 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen kann eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zur Carboxyl-³³⁾³⁴⁾ oder zur Nitrogruppe gebildet werden. In jedem Falle wird sich der induktive Effekt einer dieser Gruppen auf die Hydroxylgruppe auswirken können. Die im Vergleich zu den Nitrophenolen zunächst auffällig hohe Acidität der Nitropyronen 6b und 7f findet damit eine Erklärung.

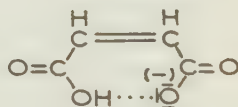
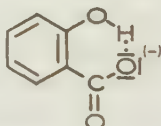
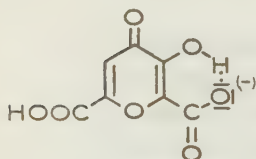
Um die hier angestellten Überlegungen zu stützen, wurden die Dissoziationskonstanten des Komensäureäthylesters 5b und des Mekonsäurediäthylesters (Tabelle I, $R^1 = R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$) gemessen. Die Acidität des Mekonsäurediäthylesters ist beträchtlich grösser als die des Esters 5b, aber geringer als die des Nitrokomensäureesters 6b. Dieses Verhalten

33) B.L.Shaw u.T.H.Simpson, J.Chem.Soc. 1952, 5027

34) J.H.Looker u.W.W.Hannemann, J.org.Chem. 27, 381 (1962)

war zu erwarten, denn die NO_2 -Gruppe übt allgemein einen wesentlich stärkeren induktiven Effekt als die Carbäthoxylgruppe aus³⁵⁻³⁷⁾.

Eine COOH -Gruppe in ortho-Stellung bewirkt, wie Messungen von Tsuji²⁷⁾ sowie Gorjajen, Wolkowa und Tolstikow²⁸⁾ zeigten, eine Erhöhung des zur OH-Gruppe gehörenden pK-Wertes (siehe Tabelle I). Bei der potentiometrischen Titration entsteht ein Carboxylat-anion. Bekanntlich ist auch bei Dicarbonsäuren die erste Dissoziationskonstante bedeutend grösser als die zweite Konstante³⁸⁾, da die $-\text{COO}^-$ -Gruppe das Abspalten des zweiten dissoziierbaren Protons erschwert³⁹⁻⁴⁰⁾. In der Salicylsäure ist der pK-Wert der Hydroxylgruppe gegenüber dem Phenol ebenfalls erhöht³⁰⁾ (siehe Tabelle II). Wie dort und wie z.B. bei der Maleinsäure⁴¹⁾ könnte die Säurestärke der phenolischen OH-Gruppe in der Mekonsäure auch durch Wasserstoffbrückenbindung herabgesetzt sein.



Die Substituenten in 2-Stellung beeinflussen die Acidität der 5-Hydroxy-4-pyrone und die ihrer 6-Nitroderivate in gleicher Richtung. Wie Tabelle I zeigt, sind 4-Pyrone mit Carbäthoxylgruppen in

35) B.P.Dailey u.J.N.Shoolery, J.Amer.chem.Soc. 77, 3977 (1955)

36) A.L.Allred u.E.G.Rochow, J.Amer.chem.Soc. 79, 5361 (1957)

37) R.W.Taft jr. u. I.C.Lewis, J.Amer.chem.Soc. 80, 2436 (1958)

38) W. Ostwald, Z.physikal.Chem. 2, 901 (1888), 3, 170, 241, 369 (1889)

39) N.Bjerrum, Z.physikal.Chem. 106, 219 (1923)

40) R.Gane u.C.K.Ingold, J.chem.Soc. (London) 1928, 1594, 2267; 1929, 1681; 1931, 2155

41) L.Hunter, Chem.and Ind. 1953, 155

2-Stellung saurer als z.B. 2-Methyl-, 2-Hydroxymethylen oder 2-Acetoxy-methylen-4-pyrone.

Von allen dargestellten Nitroverbindungen wurden die IR-Spektren aufgenommen. In den für $-C-NO_2$ -Valenzschwingungen charakteristischen Gebieten - um 1550 und 1330 cm^{-1} - werden Banden registriert, deren Zuordnung durch Vergleich mit den entsprechenden unsubstituierten Verbindungen sichergestellt werden konnte (siehe Tabelle III und Abb. 1).

Tabelle III

6-Nitro-5-hydroxy-2-acetoxy-methylen-4-pyron	1540 cm^{-1} 1330
6-Nitro-5-acetoxy-2-acetoxy-methylen-4-pyron	1560 1340 - 1345
6-Nitro-5-methoxy-2-acetoxy-methylen-4-pyron	1560 1340 - 1345
6-Nitro-5-hydroxy-2-carbäthoxy-4-pyron	1570 1365
6-Nitro-5-hydroxy-2-chlor-methylen-4-pyron	1540 1320 - 1330
6-Nitro-5-hydroxy-2-benzoxymethylen-4-pyron	1550 1320
6-Nitro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyron	1545 1325

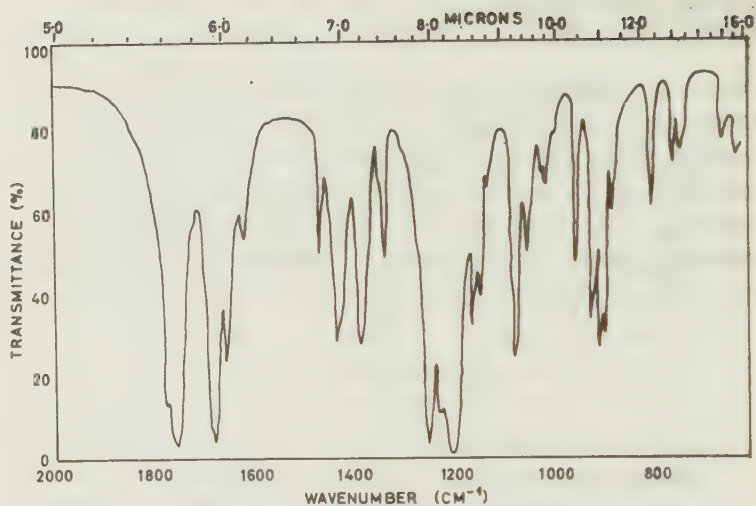


Abb. 1a IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-4-pyrone

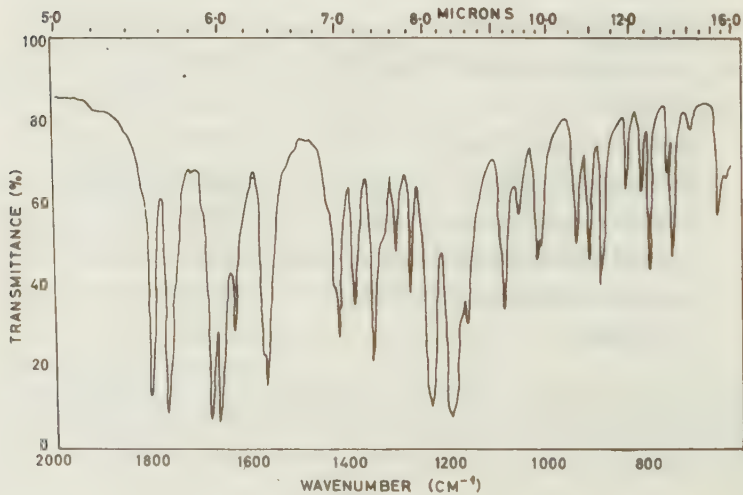


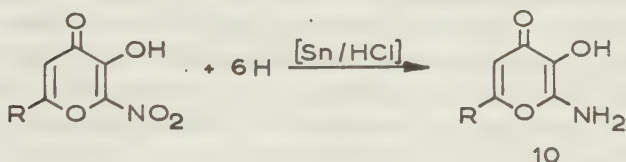
Abb. 1b IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-6-nitro-4-pyrone

3. 6 - A M I N O - 5 - H Y D R O X Y - 4 - P Y R O N E

3.1. Darstellung der 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone

3.1.1. In der Literatur beschriebene Aminoverbindungen

Die Nitropyrone 6-Nitro-pyromekonsäure(6 a) und 6-Nitro-komensäureäthylester(6 b) sind von ihren Entdeckern H. Ost und T. Reibstein durch Behandlung mit Zinn und verdünnter Salzsäure zu 6-Amino-pyromekonsäure(10 a) und 6-Amino-komensäure(10 b) reduziert worden²⁰⁻²¹⁾.



6 a R = H
 b R = COOC₂H₅
 c R = COOH
 d R = CH₃
 7 f R = CH₂OCOCH₃

10 a R = H
 b R = COOH
 c R = CH₃
 d R = CH₂OH

Das Aminopyron 10 a bildet ein Hydrochlorid, das in Wasser stabil ist und daraus umkristallisiert werden kann²⁰⁾. Dagegen zerfällt das 6-Amino-komensäurehydrochlorid bei Berührung mit Wasser in die freie Aminosäure 10 b und Salzsäure²¹⁾. Erst in neuerer Zeit haben E.L. Shimmin und F. Challenger²⁴⁾ mit der 6-Amino-pyromekonsäure einige Reaktionen - vor allem Acylierungen - durchgeführt, die Einblick in chemische Eigenschaften der 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone gewähren. Über ihre Ver-

suchsergebnisse werde ich bei den entsprechenden Umsetzungen mit den von mir dargestellten Aminopyronen berichten.

3.1.2. Reduktion mit Zinn und Salzsäure

Zur Darstellung der Aminopyrone haben H. Ost und T. Reibstein die Nitropyrene in Wasser suspendiert und dann mit Zinn in verdünnter Salzsäure behandelt²⁰⁻²¹⁾ Mir ist diese Reduktion des 6-Nitro-komensäureäthylesters(6b) unter den angegebenen Bedingungen nicht gelungen. Selbst nach Aktivierung des Zinns, z.B. mit Hexachloroplatinsäure, und unter Verwendung 20 proz. Salzsäure verlief die Reaktion sehr langsam. Höhere Salzsäurekonzentrationen und Temperaturen führten zur Zersetzung des Nitroesters 6b. Die Reduktion gelingt jedoch, wenn man die Ausgangsverbindung portionsweise zur Suspension von Zinn-Granalien in ca. 30 proz. Salzsäure fügt; die Zersetzung der Nitroverbindung wird hierbei durch schnelle Reduktion eingeschränkt. Nach diesem Verfahren habe ich 6-Amino-komensäure(10b) sowie die bisher unbekannten Aminopyrone 6-Amino-kojisäure(10d) und 6-Amino-allomaltol(10c) in 60 - 70 proz. Ausbeute dargestellt.

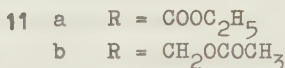
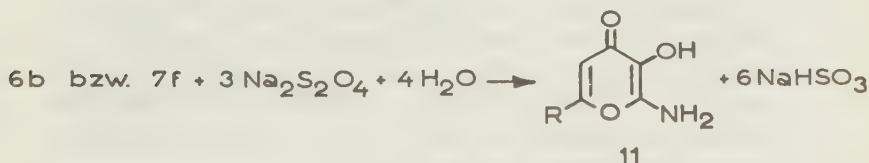
3.1.3. Reduktion mit Natriumdithionit

Das Aufarbeiten der Reaktionslösung nach der Reduktion mit Zinn und Salzsäure ist umständlich und zeitraubend. Ausserdem werden die Estergruppen der Nitropyrene 6b und 7f in der salzsauren Lösung verseift. Die Anwesenheit der dann auftretenden Carboxyl- bzw. Hydroxymethylengruppen erschwert aber weitere Umsetzungen der 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone erheblich. Es wurde deshalb nach einer Reduktionsmethode gesucht, die die unverseiften Produkte in möglichst wenig aufwendiger Weise

liefert.

Als geeignetes Reduktionsmittel bot sich nach Vorversuchen mit 2-Nitro-komensäureäthylester das Natriumdithionit an. Mit diesem Reagenz wurden die wässrigen gelben Lösungen des Nitroesters 6 b entfärbt; durch Zugabe von Eisen-III-chlorid-Reagenz tritt in den reduzierten Lösungen eine Violettfärbung auf, die für 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone typisch ist.

Die Reduktion mit Natriumdithionit wird üblicherweise in neutralem oder schwach alkalischem Medium durchgeführt⁴²⁾; Nitroverbindungen mit sauren Gruppen bringt man am besten als Alkalisalze zur Umsetzung⁴³⁾. Ich habe deshalb die wässrigen Suspensionen der 6-Nitropyrone mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und dann die Natriumsalzsuspensionen zur Natriumdithionitlösung getropft.



Bei geeigneten Konzentrationsverhältnissen fallen 6-Amino-komensäureäthylester(11a) bzw. 6-Amino-5-hydroxy-2-acetoxymethylen-4-pyrone(11b) als Niederschlag aus. Die Vollständigkeit der Reduktion lässt sich dünn-schichtchromatographisch überprüfen, da die Nitropyrone auf Silicagel mit Eisessig, Butanol und Wasser als Laufmittel gut zu chromatographieren sind.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Reduktions-

42) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band XI/1, Seite 438
 43) F.G.Fischer u. I.Roche, A. 572, 217 (1951)

verfahren mit Natriumdithionit in brauchbaren Ausbeuten bequem und schonend die gewünschten 6-Amino-verbindungen 6-Amino-5-hydroxy-2-acetoxymethylen-4-pyron(11b) und 6-Amino-komensäureäthylester(11a) liefert. Zur Darstellung der Aminopyroncarbonsäure 10b und des Hydroxymethylenaminopyrons 10d erscheint mir, auch wegen der besseren Ausbeuten, die Reduktion mit Zinn und Salzsäure geeigneter.

3.2. Messung der Ionisationskonstanten von 6-Amino-5-hydroxy-4-pyronen

Wie bei den Nitropyronen, ist auch in den 6-Amino-5-hydroxy-4-pyronen eine wechselseitige Beeinflussung der benachbarten funktionellen Gruppen zu erwarten. Um Aufschluss über den Charakter dieser Wechselwirkung zu erlangen, habe ich die Dissoziationskonstanten der Aminohydroxypyron-Derivate 10d, 11a und 11b sowie von 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron (23, Beschreibung siehe Seite 38) bestimmt. Tabelle IV zeigt, dass sowohl der basische als auch der saure Charakter der Aminohydroxypyronen schwach ausgeprägt ist.

Eine Beurteilung der ermittelten pK_S -Werte wird durch Vergleich mit den entsprechenden Eigenschaften der Aminophenole (siehe Tabelle IV) erleichtert. Die Aminogruppe übt nur einen schwachen induktiven Effekt aus⁴⁴⁻⁴⁵⁾, gibt jedoch das freie Elektronenpaar des N-Atoms bereitwillig an mesomeriefähige Systeme ab⁴⁶⁾. Induktiver und mesomerer Effekt wirken bei Aminosubstituenten gegeneinander⁴⁷⁾. Im

44) B.P. Dailey u. J.N. Shoolery, J.Amer.chem.Soc.77, 3977(1955)

45) A.C. Allred u. E.G. Rochnow, J.Amer.chem.Soc.79, 5361(1957)

46) L.Doub u. J.M.Vanderbelt, J.Amer.chem.Soc.69, 2714(1947)

47) H.A. Staab, Einf. in die theoret. organ.Chemie, 2.Auflage, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1960, S.569 u. 587

o- und m-Aminophenol kompensieren sich die Einflüsse, und die Acidität ist gegenüber dem Phenol kaum verändert⁴⁸⁾. Die stärkere Aciditätsverminderung im p-Aminophenol wird durch den in para-Stellung überwiegend wirksamen mesomeren Effekt der Aminogruppe hervorgerufen.

Tabelle IV

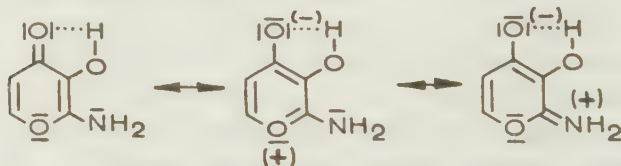
	$pK_S(OH)$	$pK_S(NH_2)$
<u>2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyron</u>	9,55	2,5
<u>2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyron</u>	9,7	2,61
<u>2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-amino-4-pyron</u>	8,5	2,13
<u>2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron</u>	---	3,0
Kojisäure	8,03	---
Phenol	9,91	---
o-Aminophenol	9,7	4,7
p-Aminophenol	10,3	5,5
m-Aminophenol	9,9	4,2

48) A. Albert, Chemie d. Heterocyclen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1962, S. 28

Die Acidität der Hydroxypyrrone wird durch die Einführung der NH_2 -Gruppe beträchtlich vermindert. Wie der Vergleich der pK_S -Werte von Kojisäure und Aminokojisäure (siehe Tabelle IV) zeigt, ist die wechselseitige Beeinflussung der ortho-Substituenten hier wesentlich grösser als bei o-Aminophenol.

Die erhöhte Wechselwirkung des freien Elektronenpaares der Aminogruppe mit dem Pyronmolekül kann wie folgt begründet sein.

Amino- und Carbonylgruppe sind über eine Kohlenstoffdoppelbindung miteinander verbunden, d.h. es liegt die Struktur eines vinylogenen Säureamids vor. Die Wechselwirkung zwischen den beiden funktionellen Gruppen bewirkt eine Verminderung der Elektronendichte der Aminogruppe und eine Erhöhung der Elektronendichte an der Carbonylgruppe. Damit wird der induktive Effekt der CO-Gruppe geschwächt, und zusätzlich die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Carbonyl- und Hydroxylgruppe erleichtert. Die Folge muss eine Verringerung der Acidität der Hydroxylgruppe sein. Mit folgenden Grenzstrukturen lässt sich die Wirksamkeit des NH_2 -Substituenten beschreiben.



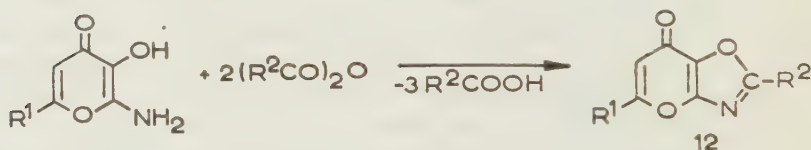
Obwohl die hier angestellten Überlegungen vereinfacht sind, z.B. sind Wechselwirkungen zwischen allen Substituenten, Lösungsmitelein-

flüsse und besonderer Charakter des Pyronkerns (Dienon-Pyryliumion-Gleichgewicht, vinyloges Lacton) nicht berücksichtigt, so gewinnen sie aber durch andere Beobachtungen - z.B. optisches Verhalten der Aminohydroxypyrrone (siehe Seite 69) - an Gewicht, die ebenfalls die Formulierung einer Säureamidstruktur nahelegen.

3.3. Chemische Eigenschaften der 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone

3.3.1. Einwirkung von Carbonsäureanhydriden

Erhitzt man aliphatische oder aromatische ortho-Aminohydroxyverbindungen mit Carbonsäurederivaten, so entstehen Oxazole⁴⁹⁾. Analog reagieren die 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone. Durch Erhitzen der Pyrone 11a und 11b sowie des Hydrochlorids von 10c mit Acetanhydrid konnte ich die Pyrono-(2,3-d)-oxazole 12a, 12b und 12c darstellen.



12 a	R ¹ = COOC ₂ H ₅	R ² = CH ₃
b	R ¹ = CH ₂ OCOCH ₃	R ² = CH ₃
c	R ¹ = CH ₃	R ² = CH ₃
d	R ¹ = COOC ₂ H ₅	R ² = C ₆ H ₅

Mit Benzoesäureanhydrid liess sich der 6-Aminokomensäureäthylester (11a) in das Pyronooxazol 12c überführen.

Entdecker dieser Stoffklasse sind Shimmin und Challenger²⁴⁾. Sie haben aus der 6-Amino-pyromekonsäure 10a das 2-Methyl-7 H-pyrono-(2,3-d)-oxazol erhalten.

In der Annahme, dass unter milden Bedingungen das N,O-Bisacetylderivat entsteht, habe ich den Aminokomensäureäthylester (11a) in Pyridin bei Raumtemperatur mit Acetanhydrid umgesetzt. Beim Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum hinterblieb eine braune viskose Flüssigkeit, die auch

49) Heterocyclic Compounds, Wiley u. Sons, 1957, Vol V, Seite 298

durch Behandlung mit organischen Lösungsmitteln nicht zum Auskristallisieren zu bringen war. Das Öl löste sich in Wasser. Aus der wässrigen Lösung fielen nach einiger Zeit gelbliche Kristalle aus, deren alkoholische Lösung sich mit Eisen-III-chlorid-Reagenz violett färbte. Die Analysen zeigten, dass sich ein Monoacetylderivat gebildet hatte. Im IR-Spektrum (siehe Abb. 2) ist unter anderen eine breite Bande um 3200 cm^{-1} (OH- und NH-Valenzschwingungen) sowie neben den Banden des Ester- (1740 cm^{-1}) und Pyroncarbonyls (1640 cm^{-1}) eine weitere für sekundäre Amide typische Absorption bei 1690 cm^{-1} zu erkennen. Carbonylgruppen phenolischer Ester absorbieren bei höheren Frequenzen⁵⁰⁾, z.B. die 5-Acetoxy-6-nitro-4-pyrone bei $1750 - 1780\text{ cm}^{-1}$ (siehe Abb. 1, Seite 18).

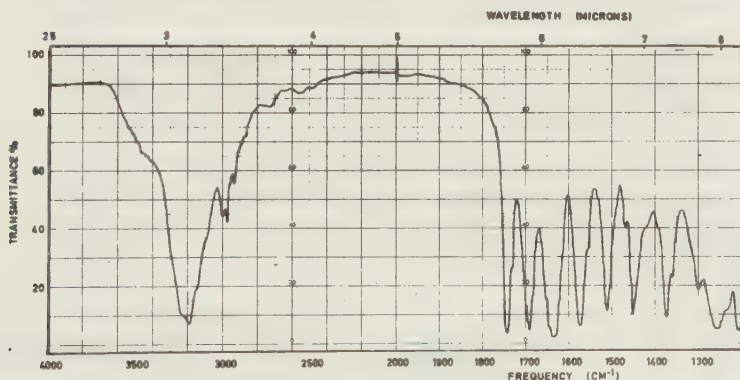
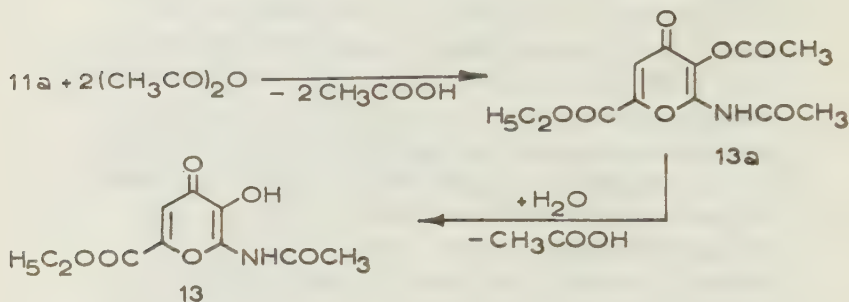


Abb. 2 IR-Spektrum des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetyl-amino-4-pyrone

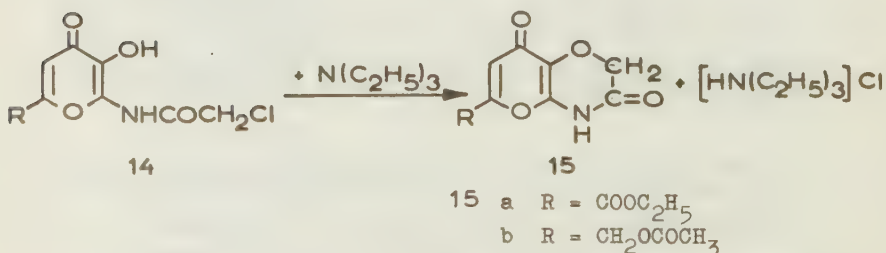
50) L.J.Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 1955, Verlag von Dr.D. Steinkopff, Darmstadt, Seite 176

Diesen Spektren nach ist also 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetyl-amino-4-pyron (13) entstanden.



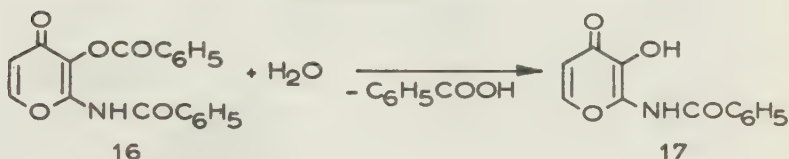
Das bisacetylierte Pyron 13a hat sich offensichtlich beim Aufarbeiten hydrolytisch zersetzt. Diese Hydrolyseempfindlichkeit der 5-Acetoxygruppe habe ich bereits bei den entsprechenden Nitropyrone beobachtet; sie scheint allgemein für die in 6-Stellung substituierten Pyrone zu gelten.

Bei Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel und Dimethylanilin als Hilfsbase liessen sich mit Chloracetylchlorid die Chloracetylaminopyrone 14 gewinnen. Diese cyclisieren in Aceton beim Erhitzen mit Triäthylamin zu den Pyrono-1,4-oxazin-Abkömmlingen 15.



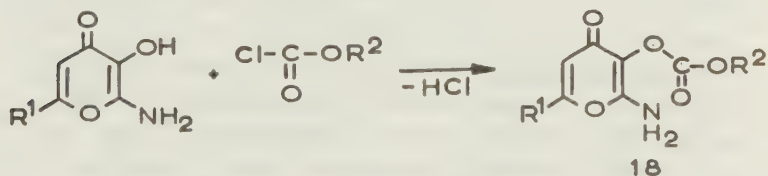
Shimmin und Challenger²⁴⁾ ist es gelungen, aus der

Aminopyromekonsäure^{10a} mit Benzoylchlorid in schwach alkalischem Medium die N,O-Bisbenzoylaminyromekonsäure zu erhalten. Die Benzoylierung in Pyridin gelang ihnen nicht. Sie konnten jedoch die 6-N-Benzoylaminyromekonsäure durch vorsichtige Hydrolyse des Bisbenzoylderivates erhalten.



3.3.2. Acylierungsreaktionen an der OH-Gruppe der Hydroxy-aminopyrone

Acylierung der Aminohydroxypyronen **11a** und **11b** mit Chlorameisensäureestern in Gegenwart von Dimethylanilin führt überraschenderweise zu den Kohlensäurediestern **18a**, **18b** und **18c**. Das Reagenz greift hier im Gegensatz zu den Umsetzungen mit Acetanhydrid, Chloracetylchlorid und Benzoylchlorid an der Hydroxylgruppe an.



- | | | |
|-------------|--|-------------------------------------|
| 18 a | $\text{R}^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$; | $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ |
| b | $\text{R}^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$; | $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ |
| c | $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$; | $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ |

Die Verwendung von Eisen-III-chlorid-Reagenz zum Nachweis der freien OH-Gruppe ist hier nur von geringem Wert, da die Ester vom Typ **18** leicht ver-

seifen.

Die Struktur der Verbindungen 18 lässt sich aber mit Hilfe des IR-Spektrums beweisen (siehe Abb. 3).

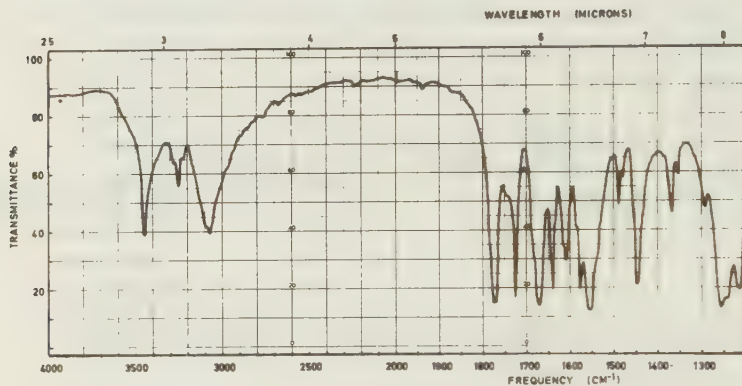


Abb. 3 IR-Spektrum des Kohlendioxidesters 18c

Alle von mir dargestellten Pyrone, die eine primäre Aminogruppe enthalten, zeigen eine scharfe Bande bei 3400 - 3500/cm (siehe z.B. Abb. 4). Die OH-Valenzschwingung wird als breite Bande zwischen 3200 - 3400/cm registriert⁵¹⁾ - siehe Abb. 5 -. Da bei den Spektren der Verbindungen 18a - c jeweils eine scharfe NH-Bande registriert wird, eine breite OH-Bande aber nicht zu beobachten ist, können nur die durch die Formeln 18a - c beschriebenen Kohlendioxidester vorliegen.

Die Lage der Estercarbonylbände, die bei den Spektren der Verbindungen 18a - c bei 1760-1780/cm liegen, sprechen nicht unbedingt für einen Kohlendioxidester, da auch bei ringförmigen Verbindungen

⁵¹⁾ siehe 50), Seite 76

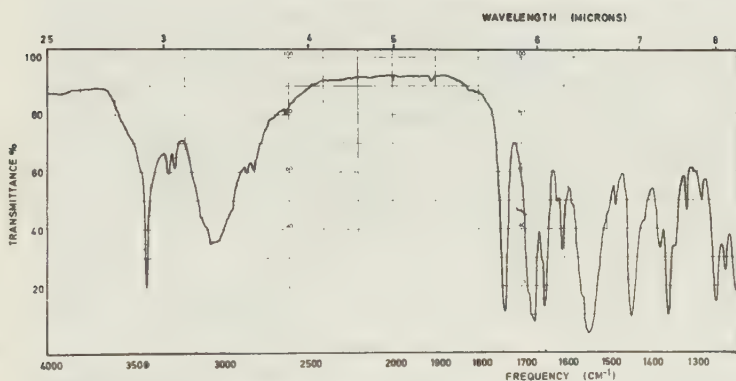


Abb. 4 IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyrons

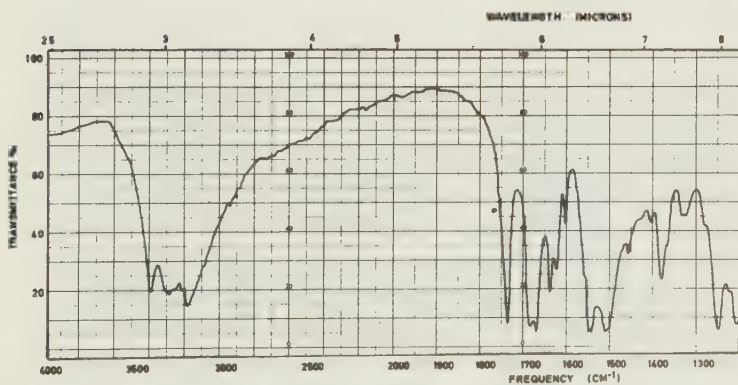
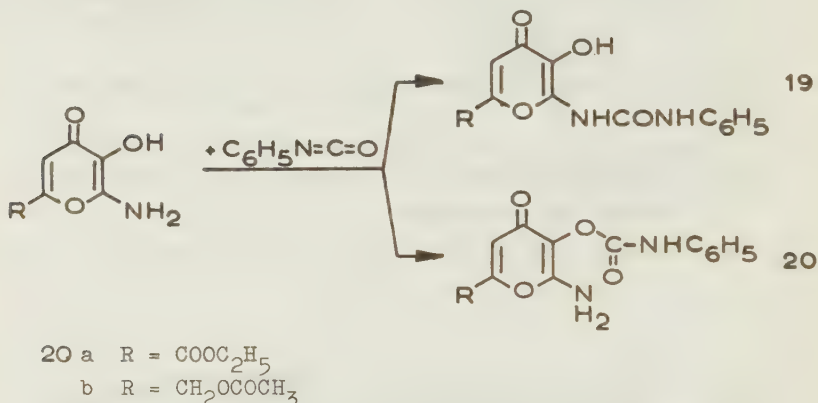


Abb. 5 IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyrons

mit der Anordnung $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-$ Banden bei 1720 - 1780/cm beobachtet worden sind⁵²⁾.

Einen weiteren Eindruck von der Reaktionsbereitschaft der Aminohydroxypyrrone vermittelt ihr Verhalten gegenüber Isocyanaten. Bei der Umsetzung von 6-Amino-komensäureäthylester(11a) oder 6-Amino-acetylkojisäure(11b) mit Phenylisocyanat erhielt ich weisse, filzartige Substanzen. Für die Formulierung der Reaktionsprodukte bestehen 2 Möglichkeiten:



Es können sich also Harnstoff-(19) oder Urethan-derivate (20) gebildet haben. Die Interpretation der IR-Spektren macht hier mehr Schwierigkeiten als bei den Kohlensäureestern 18. Eine im kurzwelligen Bereich liegende Absorption kann von OH- und NH-Schwingungen oder aber ausschliesslich von NH-Schwingungen herrühren. Im Carbonyl-anregungsgebiet ist die Amidbande I eines Urethans bei 1690 - 1730/cm⁵³⁾ bzw. die CO-Absorption des Harnstoffs bei 1650/cm zu erwarten. Tatsächlich ist die bei 1740/cm liegende Estercarbonylbande,

52) siehe 50), Seite 175
 53) siehe 50), Seite 176

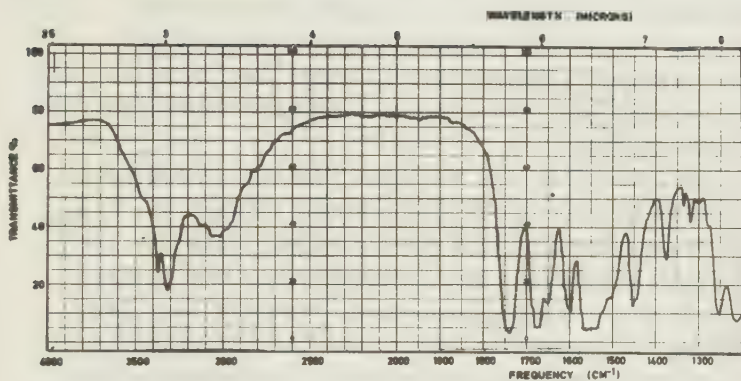


Abb. 6a IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-N-phenylcarbamyloxy-6-amino-4-pyrone

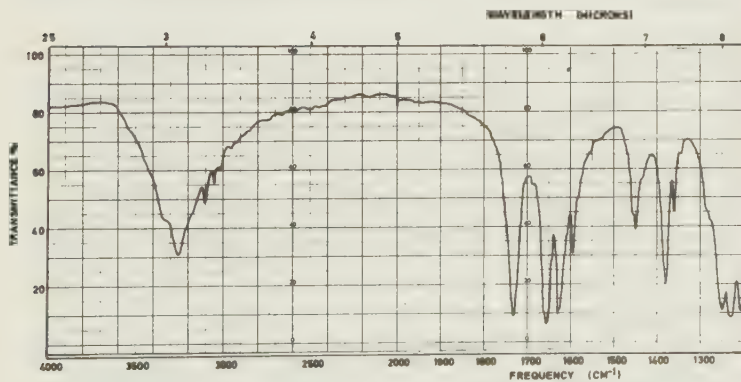
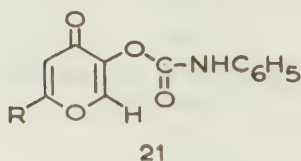


Abb. 6b IR-Spektrum der Acetylkojisäure

wie der Vergleich mit dem Spektrum der Acetylkojisäure (siehe Abb. 6) zeigt, verhältnismässig breit, was darauf hindeutet, dass hier die Urethanamidbande und die durch das im Molekül vorhandene Estercarbonyl bedingte Bande, zusammenfallen.

Dieses Ergebnis, das mehr für Formel 20 spricht, wird jedoch durch die UV-Spektren (siehe Abb. 7) in Frage gestellt. Ein Vergleich der Spektren der Reaktionsprodukte und des Aminopyrons 11a (siehe Abb. 7 und 8) lässt erkennen, dass die Lage der Maxima, die Form der Kurven und die Abhängigkeit der Absorption der Verbindungen vom Lösungsmittel grosse Ähnlichkeit aufweisen. Das war unerwartet, da O-Acylierungen der 5-Hydroxypyronen normalerweise hypsochrome Verschiebungen zur Folge haben⁵⁴). Ausserdem hatte ich Solvatochromie-Effekte bis dahin nur an Aminopyronen mit freier OH-Gruppe festgestellt (siehe Kap. 7). Diese Beobachtungen liessen Zweifel an einer Formulierung nach 20 aufkommen.

Um zu erfahren, ob prinzipiell die Hydroxylgruppen in 5-Stellung von 4-Pyronen in der angenommenen Weise reagieren, habe ich Acetylkojisäure (7c) und Komensäureäthylester (5b) mit Phenylisocyanat umgesetzt. In beiden Fällen erhielt ich in glatter Reaktion die entsprechenden Urethane 21a und 21b.



- 21 a R = COOC₂H₅
 b R = CH₂OCOCH₃

Mit Hilfe der so dargestellten Verbindungen 21 liessen sich die Argumente, die gegen die Bildung

54) F.Eiden, Arzneim.-Forsch. 10, 947 (1960)

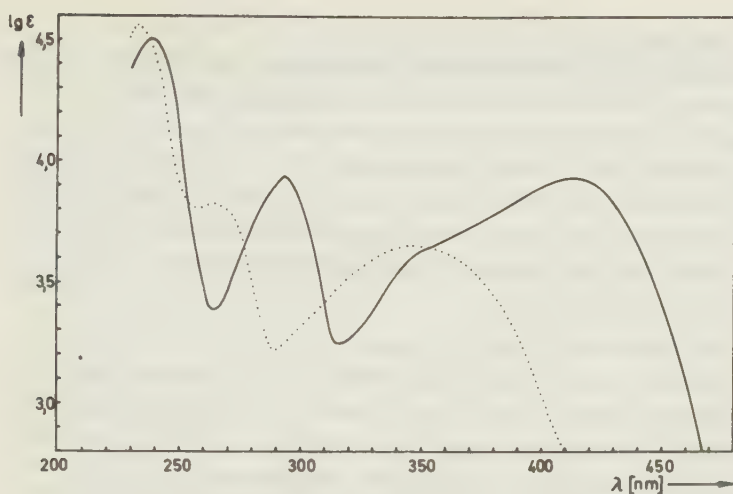


Abb. 7 UV-Spektrum des 2-Carbäthoxy-5-N-phenylcarbamyloxy-6-amino-4-pyrone in Methanol (—) und in Chloroform (.....)

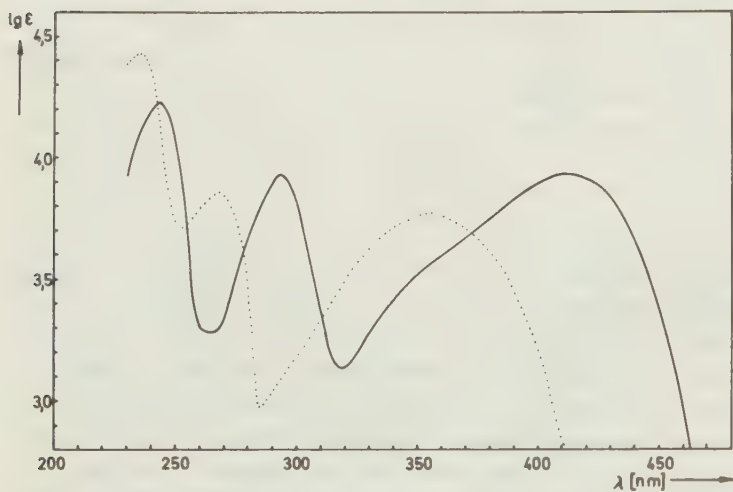


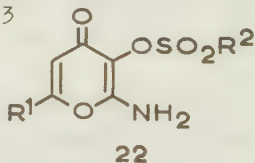
Abb. 8 UV-Spektrum des 6-Amino-komensäureäthylesters in Methanol (—) und Chloroform (.....)

der Urethane 20a und 20b sprechen, entkräften. Das langwellige Maximum im UV-Spektrum des 2-Carbäthoxy-5-(N-phenylcarbamyloxy)-4-pyrons (21a) ist gegenüber dem Maximum des Komensäureäthylesters (5b) bathochrom verschoben (siehe Abb. 9).

Die Amidbande I des Urethans 21a (siehe Abb. 10) ist, wie bei den Carbamaten 20a und 20b vermutet, als Schulter der relativ breiten Estercarbonylbande zu erkennen.

In der Erwartung, ein Sulfonamid zu erhalten, habe ich 6-Amino-komensäureäthylester (11a) in Pyridin mit N-Acetylsulfanilsäurechlorid umgesetzt. Es entstand jedoch, wie sich aus optischem Verhalten (IR: keine OH-Banden) und durch chemische Umsetzungen (z.B. Fe-^{III} Reaktion: negativ) ableiten lässt, das Arylsulfoxypyron 22a.

22 a	R ¹ = COOC ₂ H ₅	R ² = C ₆ H ₄ NHCOCH ₃
b	R ¹ = COOC ₂ H ₅	R ² = C ₆ H ₅
c	R ¹ = CH ₂ OCOCH ₃	R ² = C ₆ H ₅
d	R ¹ = CH ₂ OH	R ² = C ₆ H ₅
f	R ¹ = H	R ² = C ₆ H ₅



Bei der analogen Reaktion mit Benzolsulfochlorid erhielt ich den Benzolsulfonsäureester 22b in geringen Mengen. Shimmin und Challenger²⁴⁾ haben die 5-Benzolsulfoxy-aminopyromekonsäure 22f durch Benzolsulfonierung in gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewonnen. Dieses Verfahren erwies sich nach kleinen Veränderungen auch für die Darstellung von 2-Carbäthoxy-(22b), 2-Hydroxymethylen-(22d) und 2-Acetoxy-methylen-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyrone (22c) als geeignet.

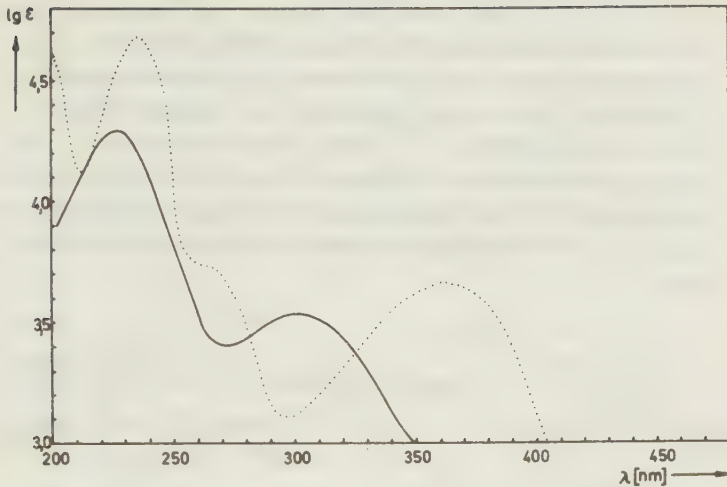


Abb. 9 UV-Spektren des Komensäureäthylesters (—) und des 2-Carbäthoxy-5-N-phenylcarbamyloxy-4-pyrone (·····) in Methanol

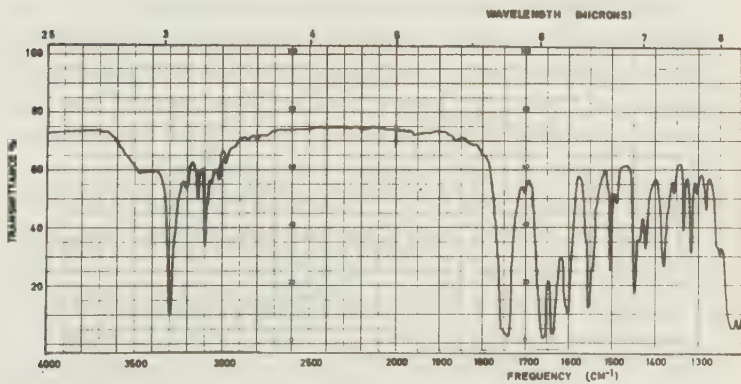
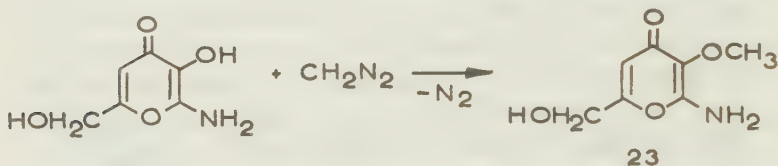


Abb. 10 IR-Spektrum des 2-Carbäthoxy-5-N-phenylcarbamyloxy-4-pyrone

3.3.3. Verhalten gegenüber Diazomethan

Die Methylierung von 5-Hydroxypyronen, die in 6-Stellung unsubstituiert sind, mit Diazomethan liefert in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden 5-Methoxypyronen ⁵⁵⁾. Bei der analogen Umsetzung von 6-Amino-kojisäure (10d) konnte ich jedoch das 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron **23** nur in schlechten Ausbeuten gewinnen.



Obwohl 6-Amino-komensäureester (11a) in methanolisch-ätherischer Suspension mit Diazomethan reagierte, ist mir die Isolierung eines festen Reaktionsproduktes nicht gelungen. Offensichtlich wird durch Einführung der Aminogruppe die Bereitschaft der Aminohydroxypyronen, bei der Einwirkung von Diazomethan Neben- oder Zersetzungsreaktionen einzugehen, erhöht. Für unerwünschte Umsetzungen bestehen mehrere Möglichkeiten. So können Additionen von Diazomethan an die Kohlenstoffdoppelbindungen - wie z.B. beim Benzol ⁵⁶⁾ - oder Alkylierungen an der Aminogruppe ⁵⁷⁾ in Betracht gezogen werden. Auch ist die Carbonylgruppe als Angriffspunkt für eine Reaktion nicht auszuschliessen. Ebenso können Ester in methanolisch-ätherischer Suspension von Diazomethan gespalten werden ⁵⁸⁾. Eine solche Esterspaltung habe ich bei der Methylierung des 2-Acetoxy-methylen-5-hydroxy-6-aminopyrons (11b) beobachtet. Bei dieser Reaktion entstand das 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-aminopyron **23**. Durch N-Acylierung

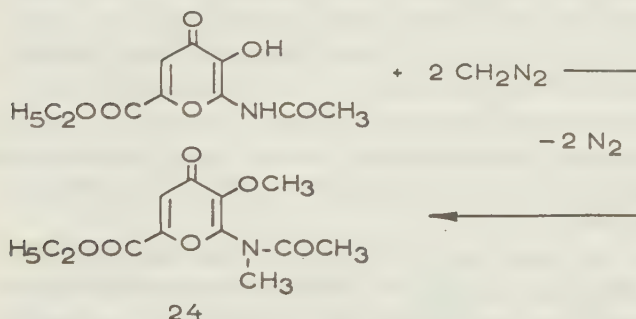
⁵⁵⁾ Armit, J.W. and Nolan, T.J., J.chem.Soc. 3023 (1931)

⁵⁶⁾ H. Meerwein u. H. van de Vloed, Dissertation Marburg 1946

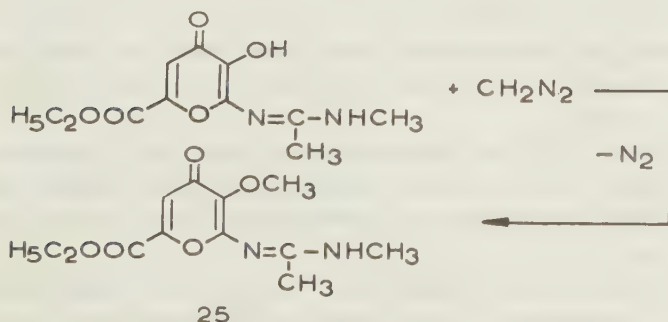
⁵⁷⁾ H. Bilitz u. H. Paetzoldt, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1066 (1922)

⁵⁸⁾ H. Meerwein u. G. Hinz, Liebigs Ann. 484, 1 (1930)

wird der Einfluss der Aminogruppe auf den Pyronkern herabgesetzt, da im Säureamidrest die einsamen Elektronen des Stickstoffs mit der benachbarten Carbonylgruppe in Wechselbeziehung stehen. Die Methylierung von N-acylierten Aminohydroxypyronen sollte also erleichtert sein. Tatsächlich gelingt die O-Methylierung des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetylamin-4-pyrons (13) in 50-60 proz. Ausbeute. Dabei erfolgt auch N-Methylierung.



Entsprechend kann auch das 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-[1'-methylaminoäthyliden (1')-amino]-pyron(4) (29a, Beschreibung siehe Seite 45) zu 25 methyliert werden.



4. N - [4 - P Y R O N Y L - (6)] - A C E T A M I D I N E

4.1. Darstellung der Amidine aus Oxazolopyronen

Ich versuchte nun - analog den Baeyer'schen⁵⁹⁾ Pyron-Pyridon-Reaktionen -, Pyronooxazole durch Einwirkung von Aminen in Pyridonooxazole zu überführen (siehe Schema Seite 41, Weg I u. Ia). Verbindungen vom Typ 12 erschienen für diese Umsetzung geeignet, da sich, wie z.B. Heyns und Vogelsang¹⁷⁾ beobachteten, 5-Methoxypyrrone, also Pyrone mit geschützter Hydroxylgruppe, besser als die entsprechenden 5-Hydroxyverbindungen mit Aminen zu Pyridonen umsetzen.

Ich habe 2-Methyl-5-carbäthoxy-7H-pyrono-(2,3-d)-oxazol (12a) und 2-Methyl-5-acetoxymethylen-7H-pyrono-(2,3-d)-oxazol (12b) in Aceton mit äthanolischer Methylaminlösung behandelt. Bei den in exothermer Reaktion entstehenden Substanzen handelt es sich jedoch nicht um die erwarteten Pyridone, sondern um Verbindungen, die sich den Analysen nach aus je einem Äquivalent Pyronooxazol und Methylamin gebildet haben mussten.

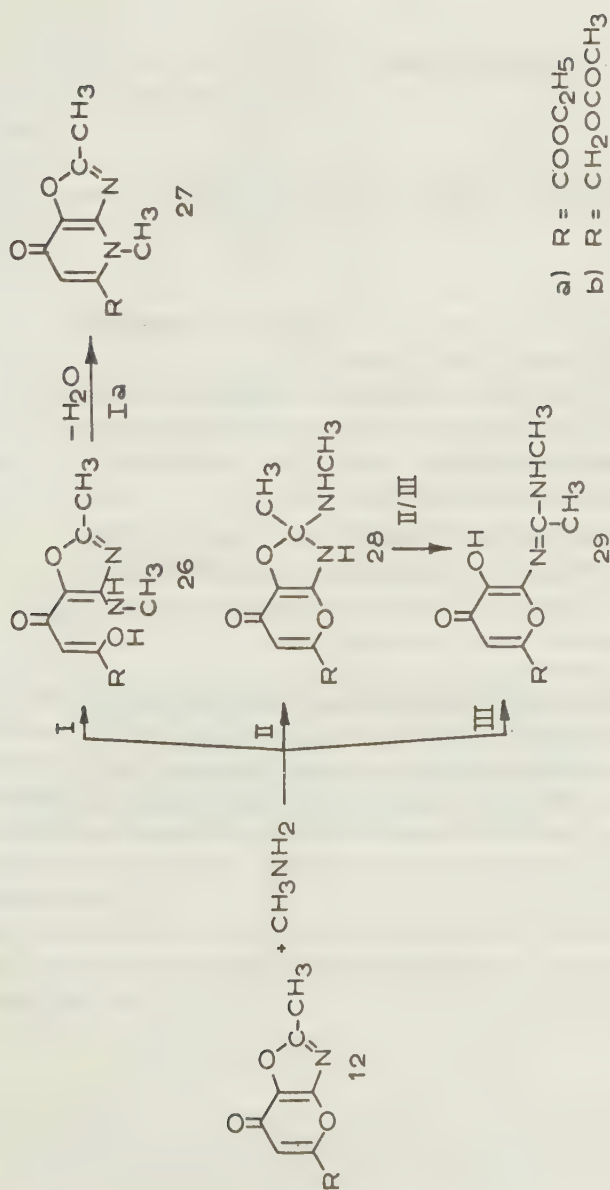
Für die Formulierung dieser unerwarteten Reaktionsprodukte kamen meiner Meinung nach 3 Möglichkeiten in Frage:

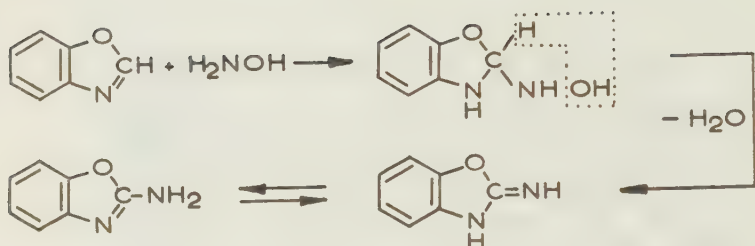
Einmal lag die Vermutung nahe, dass der Pyronring durch das Amin unter Bildung des substituierten Oxazoles 26 aufgespalten worden war (siehe Schema Seite 41, Weg I).

Weiter war in Analogie zur Addition des Hydroxylamins an Benzoxazol⁶⁰⁾ eine Addition von Methylamin an die

59) A. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 2337 (1910)

60) Skraup. Liebigs Ann. Chem. 419, 68 (1919)





C=N-Doppelbindung des Oxazolringes in Erwägung zu ziehen (Schema Seite 41, Weg II).

Schliesslich erschien auch die aminolytische Aufspaltung der C-O-Bindung des Oxazolringes möglich (im Schema Weg III).

Eine Zerstörung des Pyronsystems (Weg I) sollte eine beträchtliche Veränderung im optischen Verhalten der Spaltprodukte 26 gegenüber 5-Hydroxy-4-pyron-Derivaten zur Folge haben.

Das ist jedoch nicht der Fall.

Vergleicht man die UV-Spektren der Pyronoxazol-Amin-Reaktionsprodukte mit denen anderer Pyrone, z.B. des 6-Amino-komensäureäthylesters (11a, siehe Abb. 11), so fällt die grosse Ähnlichkeit auf.

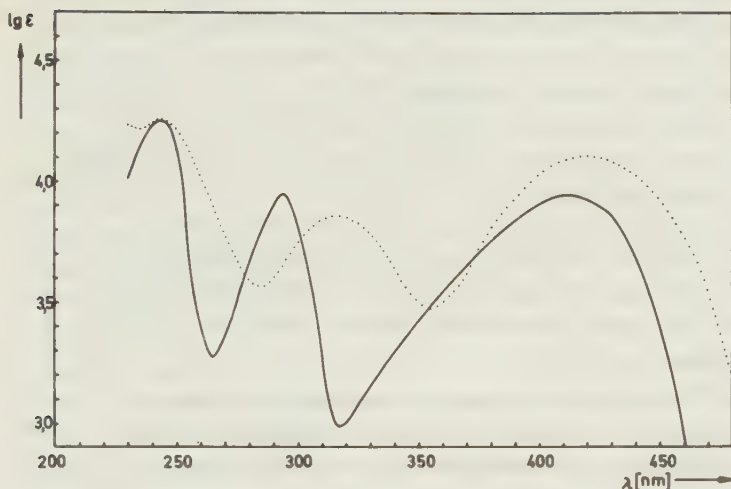


Abb. 11 UV-Spektren des 6-Amino-komensäureäthylesters (—) und des N-[2-Carbäthoxy-5-hydroxy-4-pyronyl(6)] -N'-methyl-acetamidins (·····) in Methanol

In den IR-Spektren der beiden unbekannten Substanzen werden Banden bei 1640/cm (Pyroncarbonyl), 1600/cm (C=C-Doppelbindung) und 1730 -1750/cm (Estercarbonyle) registriert. Zusätzlich auftretende Absorptionen oder grössere Bandenverschiebungen sind im Doppelbindungsbereich nicht zu beobachten.

Aus den optischen Eigenschaften kann man also schließen, dass in den Reaktionsprodukten das Pyronsystem erhalten ist.

Chemische Befunde bestätigen diese Vorstellung. So entstand beim Erhitzen der aus Pyronooxazol 12a und Methylamin erhaltenen Substanz mit Salzsäure die 6-Amino-komensäure(10b). Unwahrscheinlich war die Cyclisierung der Verbindung 26 zur 6-Amino-komensäure, da in diesem Falle die Bildung des energieärmeren Pyridons 27 (Weg Ia) bzw. dessen Hydrolyseproduktes zu erwarten war. Ebenso spricht das Entstehen violetter Farbkomplexe mit Fe^{III} -Ionen für das Vorliegen substituierter Pyrone und damit gegen eine Aufspaltung des Pyronringes.

Die Formulierung der Additionsreaktion (Weg II) fordert die Bildung von Orthoessigsäureesterdiamiden 28. Als Vertreter dieser Stoffklasse existieren meines Wissens nur Esterdiamide der Orthoameisensäure⁶¹⁾. Aminalester der Orthoessigsäure sind jedoch instabil und gehen unter Aminspaltung in Keten-O,N-acetale über⁶²⁾.



O,O-Acetale von Säureamiden hydrolysieren sehr rasch bei Einwirkung von Wasser⁶³⁾; dasselbe sollte für ihre N,O-Acetale gelten. Die Pyronooxazol-Amin-Reaktionsprodukte lassen sich jedoch durch wässrige Hydrolyse nicht spalten. Da die Substanzen einerseits durch Einwirkung von Wasser nicht verändert werden, andererseits aber mit Eisen-III-chlorid-Reagenz sofort einen Farbkomplex bilden, ist auf das Vorhandensein freier OH-Gruppen zu

61) D.H.Clemens u.W.Emmons, J.Amer.chem.Soc. 83, 2588(1961)

62) H.Bredereck, F.Effenberger u.H.P.Beyerlein, Chem.Ber. 97, 3081(1964)

63) H.Meerwein u.Mitarb., Liebigs Ann.Chem. 641, 1(1961)

schliessen. Nach den angestellten Beobachtungen erscheint die Struktur eines Aminalesters nicht möglich.

Pyronooxazole enthalten die Acetiminoestergruppierung. Unter diesem Gesichtspunkt kann man bei der Umsetzung mit Aminen die Bildung substituierter Acetamide⁶⁴⁾⁶⁵⁾ erwarten (im Schema Weg III). Während IR- und UV-Spektren der Substanzen eine Formulierung nach 29 zulassen, bereitet die Deutung der chemischen Eigenschaften Schwierigkeiten.

Amidine gehören zu den stärksten organischen Basen und sind oft nur in Form ihrer Salze beständig⁶⁶⁾. Im Gegensatz dazu zeigen die stabilen Pyronooxazol-Amin-Produkte in Wasser neutrale Reaktion. Diese Unterschiede zwischen erwarteten und tatsächlichen Eigenschaften der Reaktionsprodukte machten eine Klärung der Frage auf synthetischem Wege notwendig.

4.2. Reaktion der Aminohydroxypyrrone mit N,N-Dimethylacetamid-diäthylacetal

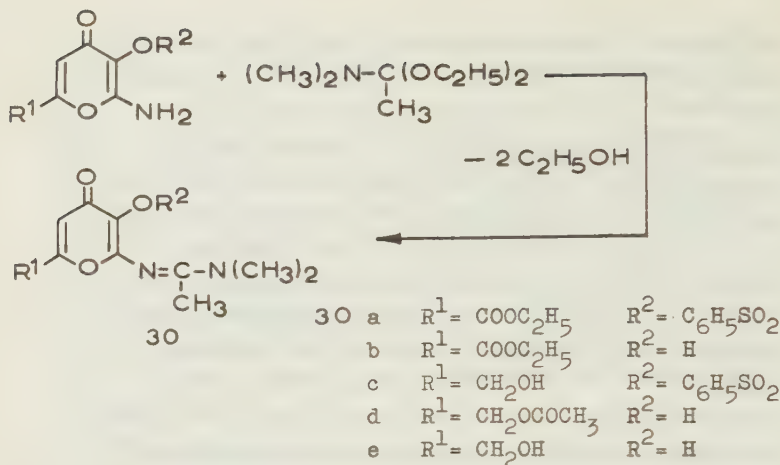
Eine elegante Methode zur Darstellung von Amidinen besteht in der Reaktion von Säureamidacetalen mit Aminen⁶³⁾. In Anlehnung an dieses Verfahren habe ich 2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyrron (22b) mit N,N-Dimethylacetamid-diäthylacetal umgesetzt und dabei das N-Pyrronyl-acetamidin 30a erhalten. Der Einsatz des 5-Benzolsulfoxypyrrons 22b, dessen 5-Hydroxylgruppe durch Esterbildung geschützt ist, sollte sicherstellen, dass die Reaktion ausschliesslich an der Aminogruppe stattfindet, da sonst als Konkurrenzreaktion eine Alkylierung des OH-Substituenten in Betracht⁶⁷⁾ käme.

64) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band VIII, S. 702

65) A. Pinner, Iminoäther u. ihre Derivate, Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892, S. 86

66) R.L. Shriner u. F.W. Neumann, Chem. Rev. 35, 351 (1944)

67) H. Vorbrüggen, Angew. 1963, 296



Wie jedoch weitere Versuche zeigten, ist eine Veresterung der Hydroxylgruppe überflüssig. Auch bei Aminohydroxypyronen, z.B. der 6-Amino-kojisäure(10d), erfolgt die Umsetzung in guten Ausbeuten nur an der Aminogruppe, obwohl sogar Pyrandione-(2,4) von Säureamidacetalen in 4-Stellung alkyliert werden⁶⁸⁾.

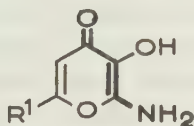
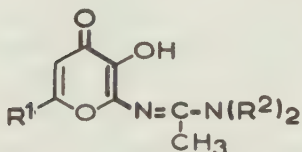
Um die Struktur des Reaktionsproduktes 29 endgültig zu beweisen, habe ich das N-Pyronyl-acetamidin 30a auch aus dem Pyronooxazol 12a dargestellt. Bei der Einwirkung von wässriger Dimethylaminlösung auf 2-Methyl-5-carbäthoxy-7H-pyrano-(2,3-d)-oxazol(12a) entstand N-[2-Carbäthoxy-5-hydroxy-4-pyronyl-(6)]-N'-dimethyl-acetamidin(30b). Daraus konnte ich dann mit Benzolsulfochlorid in Pyridin das N-Pyronyl-amidin 30a gewinnen. Es ist, wie Mischschmelzpunkt, IR- und UV-Spektren zeigen, mit der aus 2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyron(22b) und N,N-Dimethylacetamid-diäthylacetal erhaltenen Verbindung identisch. Damit war der Beweis für die Struktur der N-Pyronyl-acetamide erbracht.

68) Privatmitteilung von Herrn R. Gren, Pharmazeutisches Institut der FU Berlin

Die nach beiden Verfahren dargestellten Substanzen 29 und 30 reagieren neutral und zeichnen sich durch beträchtliche Stabilität aus.

Wie lassen sich diese Eigenschaften mit der Konstitution der Amidine vereinbaren?

In den N-Pyronyl-acetamidinen sind Alkylamino- und Pyroncarbonylgruppe über zwei Doppelbindungen miteinander verknüpft, d.h., es liegt der Typ des vinylogen Säureamids vor.



Die auf Seite 19 beschriebenen 6-Aminopyrone sind ebenfalls vinyloge Säureamide; es konnte gezeigt werden, dass auch bei diesen niederen Säureamid-Vinylogen der Einfluss der Carbonylgruppe auf die Aminogruppe die geringe Basizität verursacht. Über den Zusammenhang zwischen Aminopyronen und N-Pyronyl-acetamidinen, der sich im optischen Verhalten dieser Merocyanine widerspiegelt, wird später noch berichtet (siehe Seite 72).

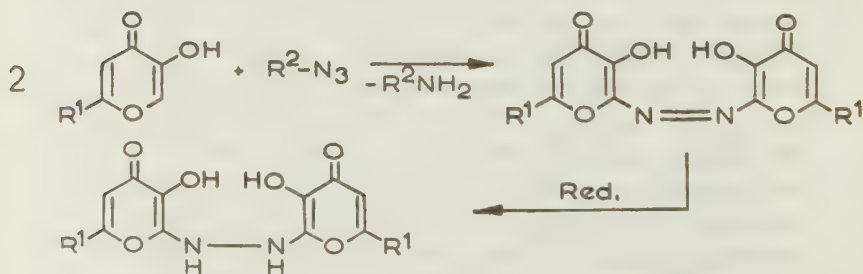
Auf die Mesomerie in den vinylogen Säureamiden ist sicher auch die erstaunliche Beständigkeit der N-Pyronyl-acetamide zurückzuführen. Dagegen wird durch die Wechselwirkung zwischen Carbonylgruppe und N-Atom die Polarität der C=N-Doppelbindung im Oxazolring verstärkt und der nucleophile Angriff am C₂-Atom erleichtert. Daher scheint es mir auch möglich, dass primär eine Addition an die C=N-Doppelbindung zu 28 erfolgt, wie z.B. bei den Benzoxazolen⁶⁰⁾, und erst anschliessend eine Stabilisierung des Aminalesters zum Amidin eintritt (siehe Schema Seite 41 ,Weg II/III).

5. 6-[1'-ÄTHYL-1',2'-DIHYDRO-PYRIDIN-(2')-IMINODIAZO]-4-PYRONE

5.1. Verhalten der 5-Hydroxypyrrone gegenüber organischen Aziden

Im Rahmen der Untersuchungen an 6-Amino-4-pyrronen sollte auch geprüft werden, ob 6-Hydrazinpyrrone als Ausgangsprodukte für die Synthese von Pyrazolonderivaten darstellbar waren. Dieser Stoffklasse gehören wichtige Arzneimittel wie Pyramidon und Butazolidin an. Es schien deshalb von Interesse, in diesen Pyrazol-Derivaten Phenylreste durch aromatische Heterocyclen, z.B. Pyrronylreste, zu ersetzen. Ausserdem hatten pharmakologische Untersuchungen⁶⁹⁾ an der Kojisäure gezeigt, dass sie bakteriostatische Wirkung besitzt. Auch von dieser Seite gesehen, sollte die Verwendung von Hydrazinpyrronen pharmakologisch interessante Substanzen liefern.

Zur Synthese der Hydrazinpyrrone bot sich folgender Weg an. Die Pyrrone sollten mit organischen Aziden in symmetrische Azopyrrone und diese durch Reduktion in die gewünschten Hydrazinderivate übergeführt werden.



69) J.W.Foster u.E.O.Karow, J.Bacteriol., 49, 19(1945);
 F.Kavanagh, J.Bacteriol. 54, 761(1947);
 H.F.Lee, B.Boltjes u.W.M.Eisenmann, Am.Rev.Tuberc. 61,
 738(1950)

Azogruppenübertragungen von Aryl-, Aroyl- und Tolylaziden auf reaktive Methylenverbindungen oder Phenole sind bereits in vielen Fällen gelungen⁷⁰⁾. Oft sind auch Diazoverbindungen, die als Zwischenstufen bei der Bildung der Azofarbstoffe anzunehmen sind, stabil.

Wie ich fand, reagieren 5-Hydroxypyrrone, Substanzen mit CH-aciden und phenolischen Eigenschaften, nicht in der beschriebenen Weise. Ich habe Arylsulfazide, Benzoylazid oder Phenylazid in unterschiedlich basischen Medien mit Koji- bzw. Komensäure umgesetzt. Aber selbst in stark basischem Milieu - z.B. Kaliumäthylat in Äthanol^{70a)} - reichte die Reaktivität der Pyrrone nicht aus, um eine Substitution zu ermöglichen. In wässrigen Lösungen ist der Aktivierung durch Basizitätserhöhung eine Grenze gesetzt, da der Pyronring unter diesen Bedingungen hydrolytisch aufspaltet.

70) W. Pelz, Belg. Pat. 562524 v. 20.11.1957, Agfa (W. Pelz);
J. M. Tedder u. B. Webster, J. chem. Soc. (London) 1960, 4417;
M. Regitz, Angew. Chem. 79, 786 (1967), und dort angegebene Literatur
70a) M. Regitz, Chem. Ber. 97, 2746 (1964)

5.2. Reaktion von 5-Hydroxy-4-pyronen mit Azidiniumsalzen

Da die Reaktivität der Pyrone nicht erhöht werden konnte, habe ich die organischen Azide durch die stärker polarisierten Azidiniumsalze⁷¹⁾ ersetzt. Mit ihnen kann man ebenfalls Azogruppen auf reaktive Methylenverbindungen übertragen. Beispielsweise gelang H. Balli⁷²⁾ die Darstellung des 1,1'-Diphenyl-3,3'-dimethyl-5,5'-dihydroxy-4,4'-azopyrazols (**36'**, **36**: Anion von **36'**) aus 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) bzw. dessen Anion **32** und 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-fluoroborat (**31'**, **31**: Kation von **31'**) in schwach basischem Medium. H. Balli und R. Gipp⁷³⁾ haben durch kinetische Untersuchungen folgenden Reaktionsverlauf (siehe Seite 51) wahrscheinlich gemacht⁷⁴⁾.

Danach kuppelt das Azidiniumsalz **31** mit dem Pyrazolon **32** zum Zwischenprodukt **33** . Dieses zerfällt in das 3-Äthyl-benzthiazolonimin **34** und die Diazoverbindung **35** . Letztere kuppelt mit weiterem Pyrazolon. Nach einer Säure-Base-katalysierten Umprotonierung entsteht das Azopyrazolon-(5) **36** .

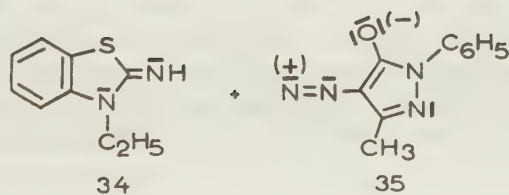
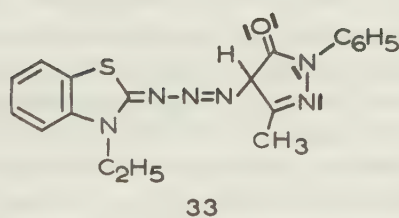
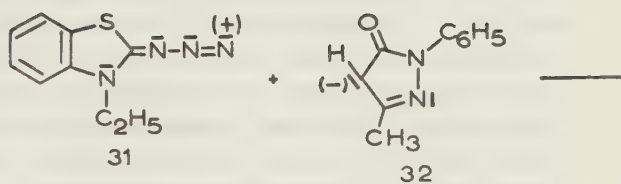
Zwar konnten die Autoren das primäre Kupplungsprodukt **33** nicht fassen, doch glückte ihnen unter veränderten Versuchsbedingungen (pH 3-4) die Isolierung der Diazoverbindung **35** .

71) H. Balli, *Ann. Chem.* **647**, 11 (1961)

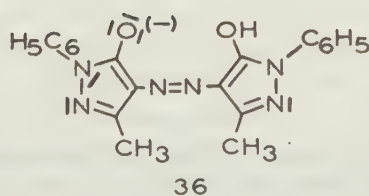
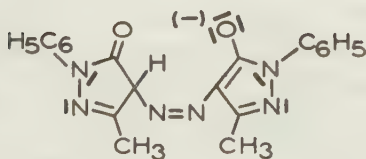
72) H. Balli u. F. Kersting, *Ann. Chem.* **647**, 1 (1961)

73) H. Balli u. R. Gipp, *Ann. Chem.* **699**, 133 (1966)

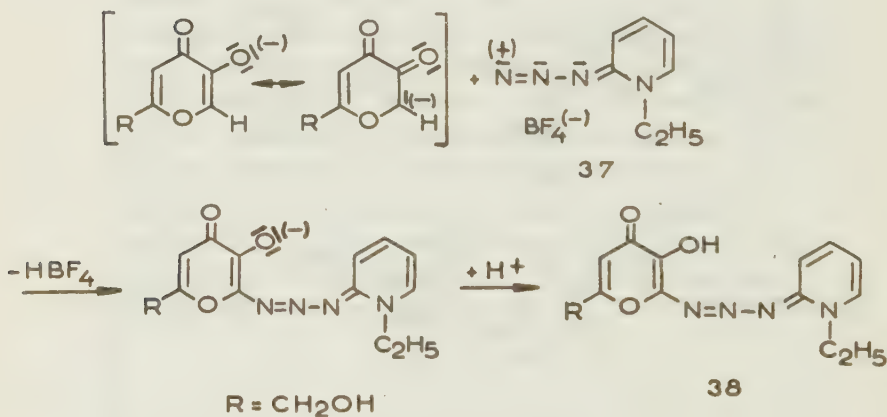
74) Einen ähnlichen Mechanismus haben W.v.E. Doering u. C.H. De Puy, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5955 (1953), für die Bildung des Diazocyclopentadiens aus Cyclopentadienyllithium u. p-Tozoylazid angenommen. Siehe auch M. Regitz, *Ann. Chem.* **676**, 101 (1964)



32 + 35 →



Zur Darstellung eines symmetrischen Azopyrons habe ich Acetylkojisäure (7 c) und Triäthylamin in Methanol mit 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat (37)⁷⁵⁾ versetzt. Dabei färbte sich die Lösung blutrot. Durch schonendes Eindampfen des Reaktionsgemisches, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser und Ansäuern der wässrigen Lösung konnte eine rote Substanz erhalten werden, die sich durch wiederholtes Ausfällen mit Säure aus der alkalischen Lösung reinigen liess. Analysen und Molekulargewichtsbestimmung schlossen jedoch die Bildung des gewünschten Azopyrons aus. Vielmehr war zu ersehen, dass sich die rote Verbindung aus je 1 Äquivalent Kojisäure⁷⁶⁾ und Azidiniumsalz unter Austritt von Fluorborwasserstoffsäure gebildet hatte.



75) Darstellung dieser Verbindung: 2-Brompyridin wird mit Triäthylloxonium-fluoroborat zum 1-Äthyl-2-brompyridinium-fluoroborat umgesetzt. Daraus entsteht bei der Reaktion mit Natriumazid 37 .

Danach handelt es sich offensichtlich bei dem roten Substitutionsprodukt um eine Diazoimino-
verbindung 38 ; solche Verbindungen sind von
Balli und Gipp⁷³⁾ bei der Bildung von Azofarbstoffen
(z.B. 33) aus Azidiniumsalzen und reaktiven
Methylenverbindungen als nicht isolierbare Zwischen-
produkte formuliert worden.

5.3. Beweise für die Konstitution des 2-Hydroxymethyl-
-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-1,2'-dihydropyridin-(2')-
iminodiazol]-4-pyrone (38) .

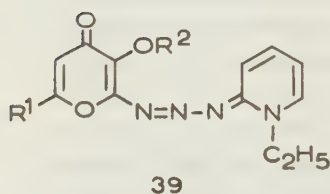
Durch Beschreibung der chemischen und optischen
Eigenschaften der roten Verbindung soll gezeigt
werden, dass die Substitution in 6-Stellung des
Pyrons stattgefunden hat, dass die Substanz eine
freie OH-Gruppe enthält, dass in dem Molekül so-
wohl ein 4-Pyron - als auch ein Dihydropyridinring
vorhanden ist und dass in ihm die Stickstoffatome
mit grosser Sicherheit in der angegebenen Anord-
nung vorliegen.

5.3.1. Chemische Reaktionen, die zur Strukturaufklärung
beitragen.

Behandelt man Verbindung 38 mit Zink und Salz-
säure, so erfolgt Reduktion des Substituenten in
6-Stellung, denn es kann 6-Amino-kojisäure(10d)
isoliert werden. Beim Versetzen der gelben metha-
nolischen Lösung des Diazoiminopyrons 38 mit
Eisen-III-chlorid-Reagenz färbt sich diese dunkel-
rot. Die Farbkomplexbildung weist auf die Gegen-
wart einer Hydroxylgruppe hin. Entsprechend dieser
Vermutung wurde die Substanz in Pyridin mit Acet-

76) Die Acetoxymethylengruppe des Reaktionsproduk-
tes 38 war während der Reaktion bzw. bei der
Reinigung hydrolysiert worden.

anhydrid und in Methanol mit Diazomethanolösung umgesetzt. Es entstanden die orangefarbenen Acetylierungs- bzw. Methylierungsprodukte **39a** bzw. **39b**.



- | | | |
|---|---------------------|----------------|
| a | $R^1 = CH_2OCOCH_3$ | $R^2 = CH_3CO$ |
| b | $R^1 = CH_2OH$ | $R^2 = CH_3$ |
| c | $R^1 = COOC_2H_5$ | $R^2 = CH_3CO$ |
| d | $R^1 = CH_3$ | $R^2 = CH_3CO$ |

5.3.2. Spektrales Verhalten der Iminodiazopyrone

Durch Vergleich der IR-Spektren von Bisacetyl-kojisäure und Verbindung **39a** lässt sich zeigen, dass die Carbonylbanden der 5-Acetoxygruppen in beiden Fällen bei 1770/cm auftreten (siehe Abb. 12). Bei N-Acetylierung wäre die Amidbande bei kleineren Wellenzahlen - etwa 1680 bis 1700/cm - zu erwarten.

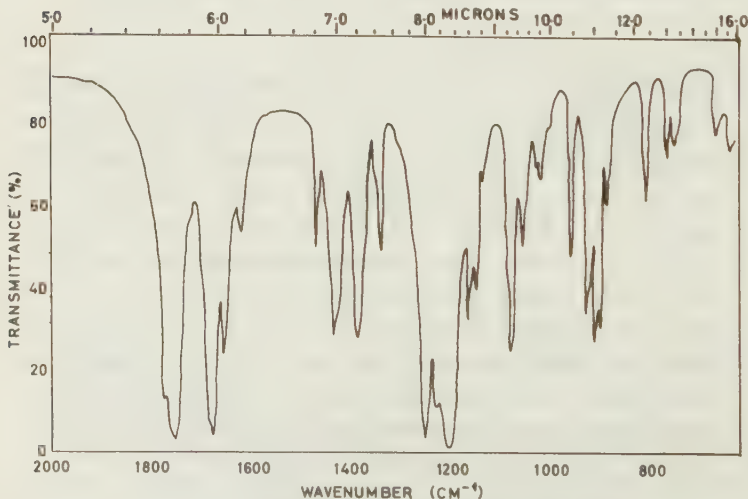


Abb. 12a IR-Spektrum der Bisacetylkojisäure

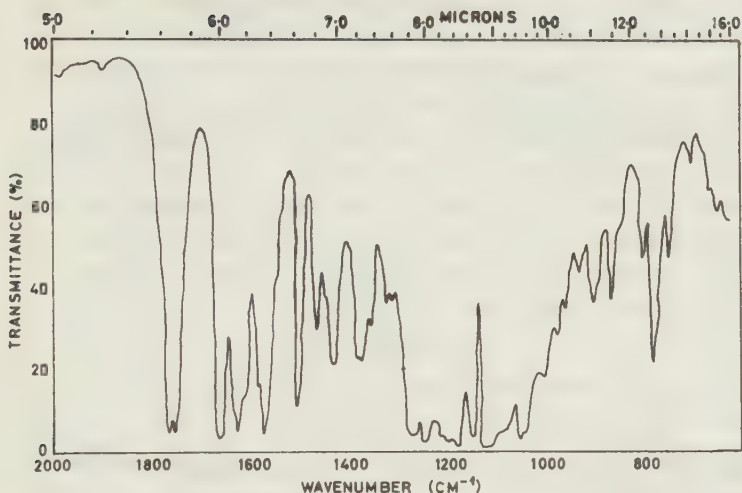


Abb. 12b IR-Spektrum des 2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-
-6[1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin-(2')-imi-
nodiazo] -4-pyrons

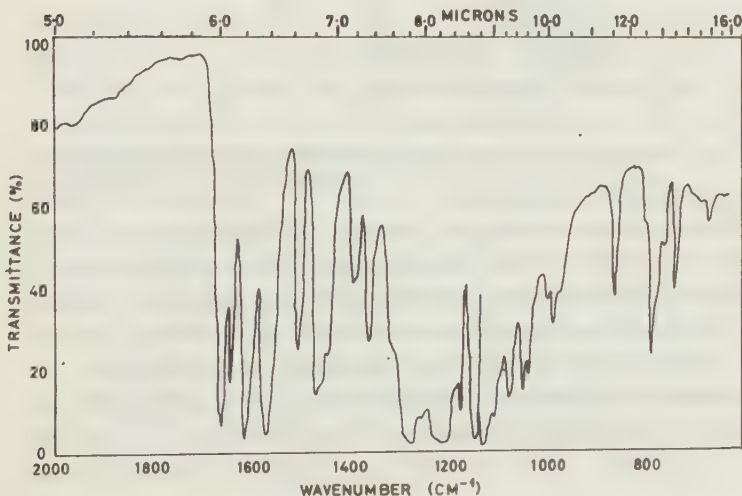


Abb. 13 IR-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-
-6[1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin(2')-imino-
diazo] -4-pyrons

Somit kann die Acetylierungsreaktion als Beweis für das Vorhandensein einer freien OH-Gruppe in Verbindung 38 gewertet werden.

Da die Absorptionen der N=N- und C=N-Doppelbindungen recht uncharakteristisch sind, konnten von daher keine wesentlichen Aussagen erwartet werden. Immerhin weisen mehrere Banden im Bereich von 1500 - 1640/cm in den IR-Spektren der Substanzen 38, 39a und 39b auf die Anwesenheit einiger Doppelbindungen im Molekül hin (siehe Abb.13 u. 14)

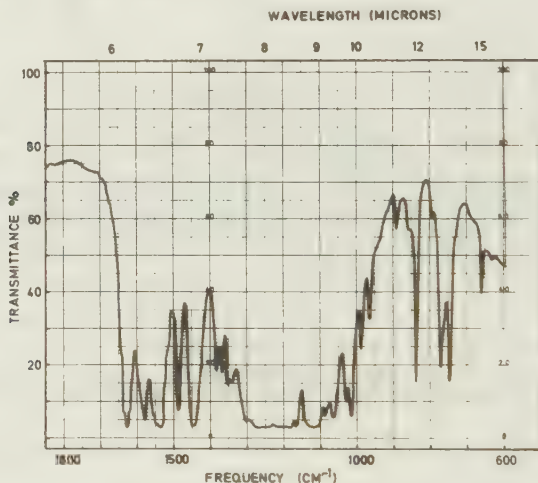


Abb. 14 IR-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-1',2'-dihydro-pyridin(2')-imino-diazo]-4-pyrone

Die Pyroncarbonylbande des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-1',2'-dihydro-pyridin(2')-iminodiazol]-4-pyrone wird bei 1630/cm registriert. Eine Verschiebung der Carbonylbande von 1630/cm nach 1650 - 1660/cm, ist in den Spektren der Acetylierungs- bzw. Methylierungsprodukte 39a und 39b festzustellen (siehe Abb.12b, 13 u. 14).

Aus dem NMR-Spektrum der Verbindung **38** (siehe Abb. 15) ersieht man, dass das Molekül den N-Äthyl-1,2-dihydropyridin-Rest enthält.

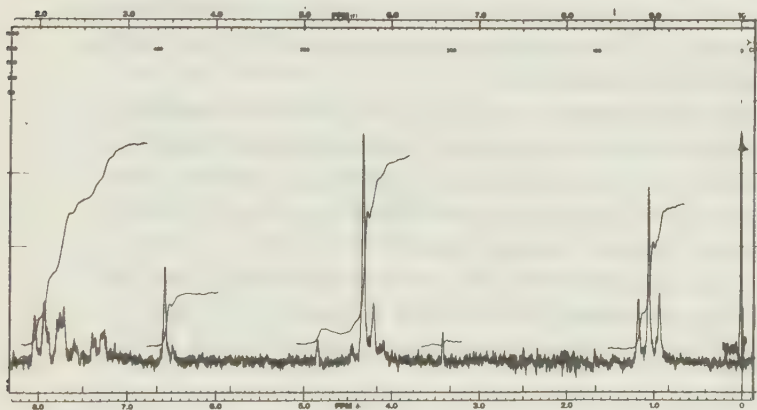


Abb.15 NMR-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin-(2')-imino-diazo]-4-pyrons (in F_3CCOOH)

Neben den Banden der Acetyl-, Methylen- und Pyronring-Protonen zeigt ein Quartett bei $\delta = 4,3$ ppm und ein Triplett bei $\delta = 1,1$ ppm die $N-C_2H_5$ -Gruppe an. In dem Bereich von $\delta = 7,2 - 8,1$ ppm werden die vier aromatischen Protonen des Pyridinringes registriert.

Endgültig konnte die Struktur **38** durch UV-spektroskopischen Vergleich mit den Amino- und Amidinopyronen (siehe Kapitel 7) gesichert werden.

Amino-, Amidino- und Iminodiazopyrone sind als Mero-cyanine anzusehen, die in der genannten Reihenfolge 1, 2 oder 3 Doppelbindungen zwischen einer sauren und einer basischen Gruppe enthalten. Entsprechend ändert sich der Verlauf der Absorptionskurven im ultravioletten und sichtbaren Bereich des Spektrums

nicht wesentlich, sondern es erfolgt mit wachsen-
der Kettenlänge eine bathochrome Verschiebung der
Maxima. Wie Abb.20 zeigt, ist das langwellige
Maximum des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-
-1',2'-dihydropyridin-(2')-iminodiazol] -4-pyrone ge-
genüber der 6-Amino-kojisäure um ca. 150 nm (in Me-
thanol) verschoben.

Typisch für Amino- und Amidinopyron-Merocyanine mit
freien Hydroxylgruppen in 5-Stellung ist die Ab-
hängigkeit der Absorption vom Lösungsmittel. Sie
tritt, wie erwartet, auch beim Pyridin-iminodiazol-
pyron 38 auf (siehe Seite 75).

In Analogie zu den Amino- bzw. Amidinopyronen be-
wirkt auch Methylierung der Hydroxylverbindung
eine hypsochrome Verschiebung (siehe Seite 82).

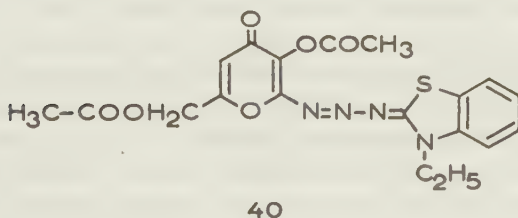
Aus dem Gesagten ergibt sich die Forderung nach
einem System, dass aus mehreren konjugierten Doppel-
bindungen zwischen 2 polarisierten Endgruppen be-
steht, und damit gleichzeitig die Anordnung der 3
Stickstoffatome zwischen den beiden heterocyclischen
Ringen.

Die Ergebnisse der chemischen und optischen Unter-
suchungen beweisen eindeutig, dass bei der Umsetzung
des 1-Äthyl-2-azidopyridinium-fluoroborats (37) mit
Acetyl- kojisäure (7c) das 2-Hydroxymethylen-5-hy-
droxy-6-[1'-äthyl-2',3'-dihydropyridin-(2')-imino-
diazol] -4-pyron (38) entstanden ist. Andere Konsti-
tutionen sind weder nach den durchgeführten Reaktionen
und Messungen, noch nach dem Reaktionsverhalten der
Azidiniumsalze formulierbar.

5.4. Darstellung weiterer Iminodiazopyronderivate

Allomaltol(5 d) und Komensäureäthylester(5 b) reagierten mit dem Azidiniumsalz 37 ebenfalls in der geschilderten Weise (siehe Seite 52). Die Rohprodukte wurden in Pyridin mit Acetanhydrid umgesetzt, da sich die acetylierten Dihydropyridin-iminodiazopyrone 39 c und 39 d gut durch Umkristallisieren reinigen liessen.

Neben dem Azidopyridiniumsalz habe ich auch das 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-fluoroborat mit Acetylkojisäure(7 c) umgesetzt. Es entstand in mässigen Ausbeuten das 2-Acetoxy-methylen-5-acetoxy-6-[3'-äthyl-benzthiazolin-(2')-iminodiazol]-4-pyron(40) .



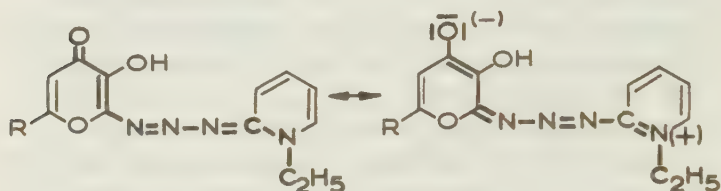
Benzthiazolin-iminodiazopyron 40 zersetzt sich leichter als die Iminodiazopyrone vom Typ 38 und 39 .

5.5. Stabilität der Iminodiazopyrone

H. Balli und R. Gipp⁷³⁾ hatten für die Azogruppenübertragung einen Mehrstufenmechanismus formuliert (siehe Seite 51), dessen Primärprodukt gleichfalls eine Iminodiazoverbindung war. Nach Angaben der Autoren unterliegt sie "offenbar einem sehr raschen Zerfall in die Diazoverbindung und entzieht sich

so dem direkten Nachweis."

Bei der von mir untersuchten Kupplung des Azidopyridiniumsalzes mit dem Hydroxypyron 7c entsteht jedoch ein energiearmes konjugiertes System, in dem eine Wechselwirkung zwischen den polaren Gruppen des vinylogenen Säureamids erfolgt.



Hier bleibt also die anschliessende Spaltung des primären Kupplungsproduktes aus, weil es offensichtlich durch Mesomerie stabilisiert wird.

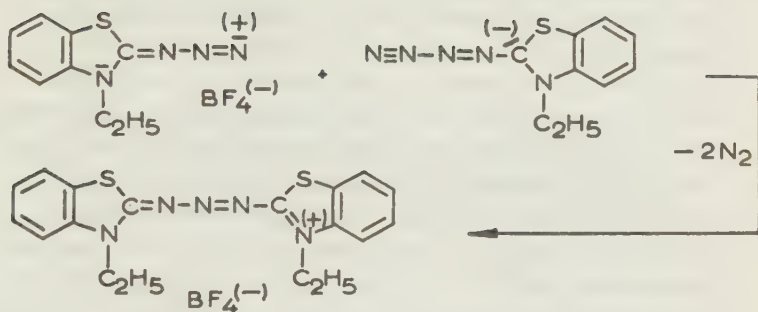
Damit wird der 1. Schritt des für die Azogruppenübertragung formulierten Mehrstufenmechanismus bestätigt (siehe Seite 51).

Stört man in dem mesomeren System 38 den Ladungsausgleich zwischen den Endgruppen, z.B. durch Ersatz des Dihydropyridinringes durch einen weniger basischen Heterocyclus, sollte die Stabilität des Systems herabgesetzt werden. Wahrscheinlich sind damit die mässigen Ausbeuten und die relativ geringe Beständigkeit des Benzthiazolin-iminodiazopyrons 40 zu erklären.

Eine Parallele findet die Bildung der Iminodiazopyron-Merocyanine in der von Balli und Kersting beschriebenen Synthese von Triazacarbocyaninen⁷⁷⁾.

In diesem Fall wird das primäre Kupplungsprodukt durch Salzbildung, die einen Ladungs- und Bindungsausgleich im Kation ermöglicht, stabilisiert.

77) H.Balli u. F.Kersting, Liebigs Ann.Chem. 663, 96-103(1963)



5.6. Einwirkung von Mineralsäuren und Basen auf Imino-diazopyrone

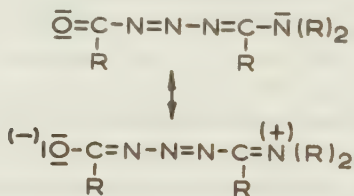
In ihrem Verhalten gegenüber Säuren und Basen unterscheiden sich die Dihydropyridin-iminodiazopyrone, wie die Reaktionen dieser Substanzen zeigen, grundsätzlich von anderen Verbindungen mit vergleichbarer Konstitution: so sind Triazacarbocyanine gegenüber Mineralsäuren beständig, in Basen werden sie hydrolysiert;⁷⁷⁾ dagegen erfolgt bei Triazenen, also aromatischen Diazoamino- bzw. Diazoiminoverbindungen, in Säuren eine Aufspaltung in die Komponenten⁷⁸⁾. Sie werden wie stabilisierte Diazoniumsalze verwendet.

Iminodiazopyron 38 ist jedoch, zumindestens bei Zimmertemperatur, gegenüber Säuren und Basen beständig. Aus 5 proz. Natronlauge konnte es auch nach mehreren Stunden fast quantitativ zurückgewonnen werden. In konzentrierter Salzsäure erfolgt zunächst Lösung, bald scheidet sich jedoch ein roter Niederschlag aus der nach Neutralisation mit Natronlauge wieder die

78) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band X/3, S. 726

Ausgangssubstanz ergab. Das so gebildete Salz konnte nicht gereinigt werden.

Ich habe die salzsauren und natronalkalischen Lösungen des Iminodiazopyrons 38 längere Zeit mit 2-Naphthol und 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) gerührt, um zu prüfen, ob eine Aufspaltung in die Diazo-komponente erfolgt. Die Reaktionspartner wurden jedoch nicht verändert. Die Dihydropyridin-iminodiazopyrone unterscheiden sich also deutlich in ihrem chemischen Verhalten von anderen Stoffklassen mit der Gruppierung =N-N=N-. Sie sind vinyloge Vertreter der meines Wissens bisher noch nicht beschriebenen Polymethin-triazamerocyanine.

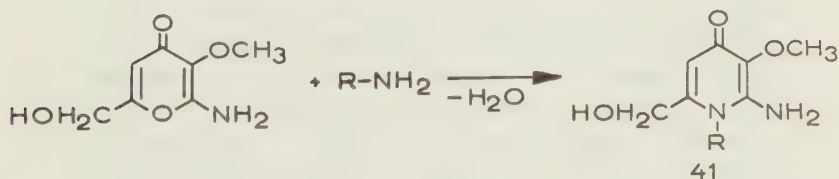


6. 5 - H Y D R O X Y - 6 - A M I N O - P Y R I D O N -
D E R I V A T E

Bei der Einwirkung von Aminen auf 4-Pyrone entstehen 4-Pyridone⁵⁹⁾. Diese Pyridonbildung wird durch eine Hydroxylgruppe in 5-Stellung der 4-Pyrone erschwert¹⁷⁾. Besser gelingt die Umwandlung der 5-Methoxy-4-pyrone in die entsprechenden Pyridonderivate.

Es sollte geprüft werden, ob der nucleophile Angriff von Aminen an der 2- bzw. 6-Stellung der 6-Aminopyrone - ähnlich wie bei den 4-Pyronen mit einer freien Hydroxylgruppe - durch die Aminogruppe erschwert oder verhindert wird.

Als Ausgangsverbindung diente das 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron **23**, da hier eine Erschwerung der Reaktion durch den OH-Substituenten in 5-Stellung nicht zu befürchten war. Nach längerem Erhitzen dieser Substanz in äthanolischer Äthylaminlösung entstand in guten Ausbeuten das 6-Amino-4-pyridon **41 a**.



41 a R = C₂H₅
b R = H

Die Bildung des Pyridons **41 b** verlief weniger glatt. Hier musste zur vollständigen Umwandlung des 4-Pyrone mehrmals in konzentriertem Ammoniak erhitzt werden. Der Endpunkt der Reaktion lässt sich dünnschichtchromatographisch ermitteln.

Pyridon **41 b** liegt, wie die Spektren zeigen, in Analogie zu anderen Pyridonen überwiegend in der Lactamform vor (siehe Abb. 16 u. 17)



Beim 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyridon (**41 a**) besteht keine Tautomeriemöglichkeit. Im NMR-Spektrum dieser Verbindung wird das Ringproton C 3 bei $\delta = 6,8$ ppm registriert. Für die aromatische Lactimform der Verbindung **41 b**, sollte danach eine chemische Verschiebung nach niederem Feld zu erwarten sein. Tatsächlich wird aber ein Singulett bei $\delta = 6,6$ ppm beobachtet; Verbindung **41 b** muss also überwiegend in der Lactamform vorliegen. Der gleiche Schluss ergibt sich aus dem Vergleich der UV-Spektren der Pyridone **41 a** und **41 b** (siehe Seite 66, Abb. 18). Ein Übergang in die aromatische Lactimform **41 b** sollte sich in einer deutlichen hypsochromen Verschiebung der Maxima widerspiegeln⁷⁹⁾. Die hypsochrome Verschiebung gegenüber dem Lactam **41 a** beträgt jedoch nur 4-5 nm.

Zur Darstellung des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyrone **43 b** habe ich das Hydrochlorid der

79) Specker u. Gawrosch, Ber.dtsch.chem.Ges. 75, 1338 (1942)

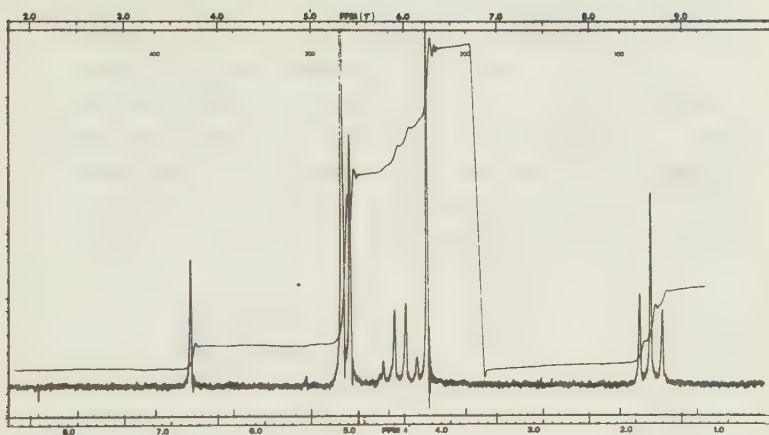


Abb. 16 NMR-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-
-6-amino-4-pyridons (in D_2O)

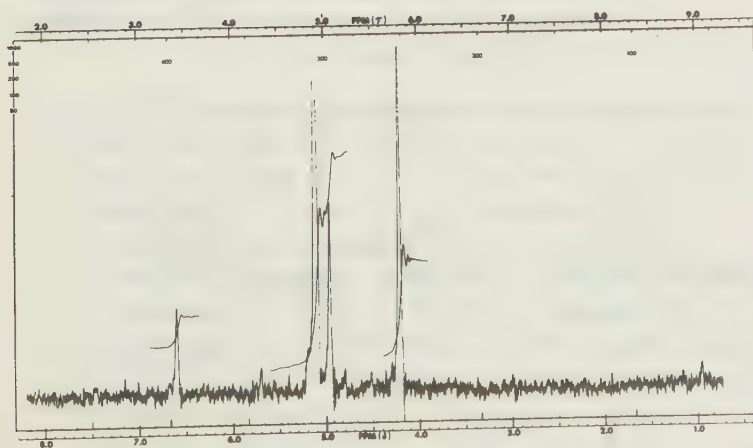


Abb. 17 NMR-Spektrum des 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-
-5-methoxy-6-amino-4-pyridons (in D_2O)

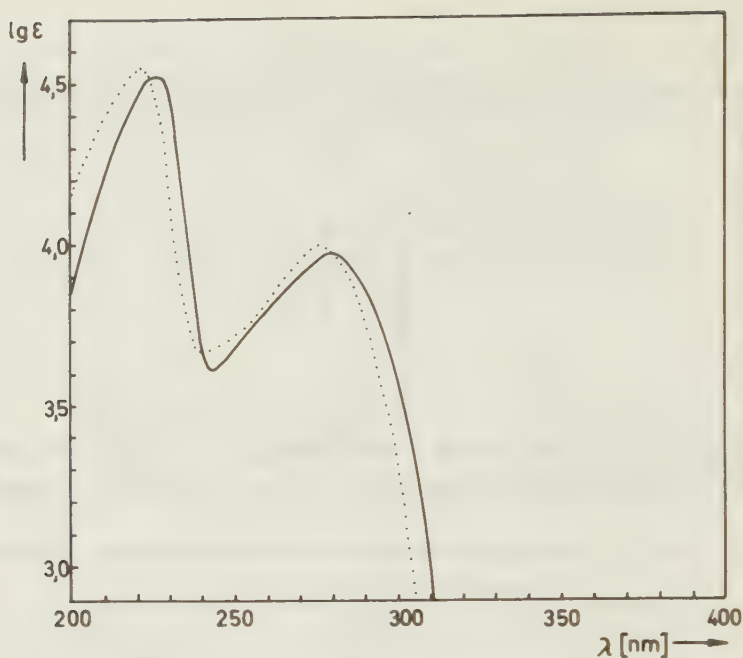
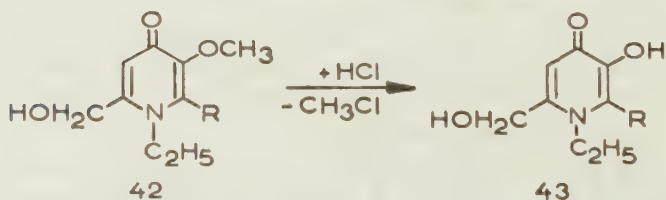


Abb.18 UV-Spektren des 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyridons (—) und des 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyridons (.....) in Methanol

Verbindung 41 a in Nitrobenzol erhitzt⁸⁰⁾.



42 R = H

41 a R = NH₂

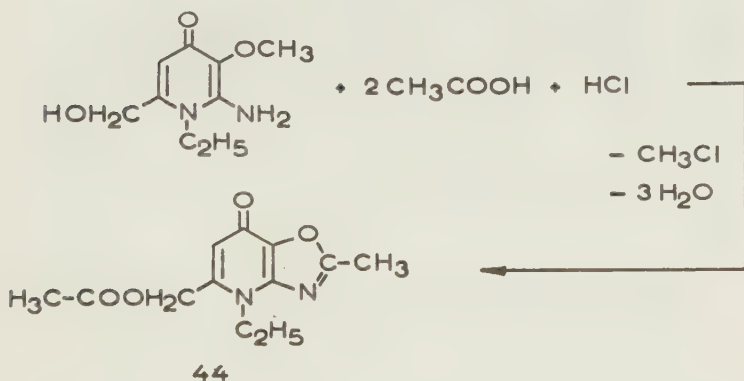
43 a R = H

b R = NH₂

80) A.F. Bickel, J.Amer.chem.Soc. 69, 1801 (1947)

Die Aufarbeitung der schwarzbraunen Reaktionslösung bereitete Schwierigkeiten. Jedoch konnte mit Eisen-III-chlorid-Reagenz die Anwesenheit einer freien Hydroxylgruppe nachgewiesen werden.

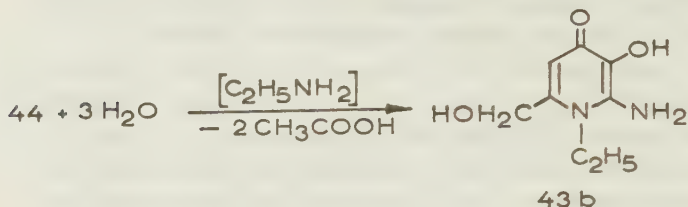
Ich habe deshalb die Ätherspaltung durch Erhitzen des 5-Methoxy-4-pyrone 4 1a in Gegenwart von Chlorwasserstoff in Eisessig durchgeführt. Als Reaktionsprodukt bildete sich aber nicht, wie erwartet, das Hydroxypyridon 4 3 b, sondern das Oxazolopyridon 4 4.



Wie ich fand, wird die Äthergruppe des 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-methoxy-4-pyrone 4 2 unter diesen Bedingungen nicht aufgespalten. Die Aminogruppe erleichtert also die Ätherspaltung der benachbarten Methoxygruppe.

Ein ähnlicher Einfluss wurde auch bei den 5-Acyloxyverbindungen, z.B. 2 O a und 2 O b, beobachtet (siehe Seite 32). Diese Verbindungen liessen sich leichter hydrolytisch spalten, als entsprechende Acyloxypyrone ohne 6-Amino-Gruppen.

Aus dem Oxazolopyron **44** liess sich durch Erhitzen in wässriger Äthylaminlösung das Hydroxyaminopyridon **43 b** gewinnen.

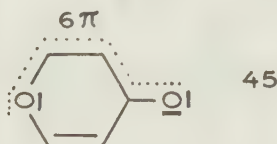


Wie die Darstellung der Aminopyridone **41 a** und **41 b** zeigt, wird ein nucleophiler Angriff von Aminen am Pyronring und damit die Pyron-Pyridon-Umwandlung von dem Aminosubstituenten in 6-Stellung nicht wesentlich behindert.

7. OPTISCHE EIGENSCHAFTEN VON 4 - PYRONEN UND 4 - PYRIDONEN

7.1. Polymethincharakter von Aminopyron-Derivaten

In den UV-Spektren der 5-Hydroxy-4-pyrone ist gegenüber den Spektren der 4-Pyrone ohne Hydroxylgruppe eine bathochrome Verschiebung der Lichtabsorption zu beobachten. Beispielsweise liegt das langwellige Maximum des 4-Pyrone **3** bei $250\text{nm}^{81)}$ und des 5-Hydroxy-4-pyrone bei ca. $270\text{nm}^{82)}$. Die relativ langwellige Absorption der 4-Pyrone kann nach Dähne²³⁾ auf das Vorliegen der Struktur **45** eines Trimethinoxonols zurückgeführt werden.⁺)



Eine zusätzliche Substitution der 5-Hydroxy-4-pyrone durch eine Propenylgruppe bewirkt eine weitere bathochrome Verschiebung der Hauptmaxima (siehe Abb. 19); auffallend stark ist dieser Effekt bei Einführung einer Aminogruppe in 6-Stellung (siehe Abb. 22 ,Seite 76 , Methanol-Kurve).

Dieses Verhalten lässt sich dadurch erklären, dass mit Einführung des NH_2 -Substituenten ein merocyaninartiges Farbsystem entsteht, d.h., dass neben der Oxonolformulierung des Pyrone **46** die Merocyaninfor-

81) S. Aronoff, J.org.Chem. 5, 561(1940)

82) F. Eiden, Arzneim.-Forsch. 10, 947 (1960)

+) allgemeine Formel

..... $(n+3)\pi$

$\text{X}-(\text{CR})_n-\text{X}'$

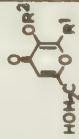
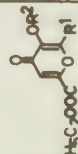
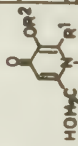
R ¹	H		NH ₂				H ₃ C H -N=C-N-CH ₃		-N=N-N-  N- H ₅ C ₂		H ₃ C -N=C-N-(CH ₃) ₂	NHCOCH ₃	NHCOCH ₂ Cl
	R ²	H	C ₆ H ₅ NHCO	H	CH ₃	C ₆ H ₅ SO ₂	C ₆ H ₅ NHCO	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ SO ₂	H	H
	Verb. Nr.	7a	21b	10d	23	22d	20b	29b	—	38	39b	—	14b
	CH ₃ OH	269	318	346	290	276	—338	367	—	490	440	—	346
	H ₂ O	268	—	304	290	278	280 (in CHCl ₃)	323	—	444	440	—	277
	Verb. Nr.	5b	21a	11a	—	—	20a	29a	25	—	—	13	14a
	CH ₃ OH	300	362	412	—	—	414	420	338	—	—	375	410
	H ₂ O	300	—	345	—	—	345 (in CHCl ₃)	357	338	—	—	330 (in CHCl ₃)	312 (in CHCl ₃)
	Verb. Nr.	43a	—	43b	41a	—	—	—	—	—	—	—	—
	CH ₃ OH	303	—	319	280	—	—	—	—	—	—	—	—
	H ₂ O	283	—	288	280	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabella V

Absorptionsmaxima von 5-Hydroxy-4-pyron-Derivaten

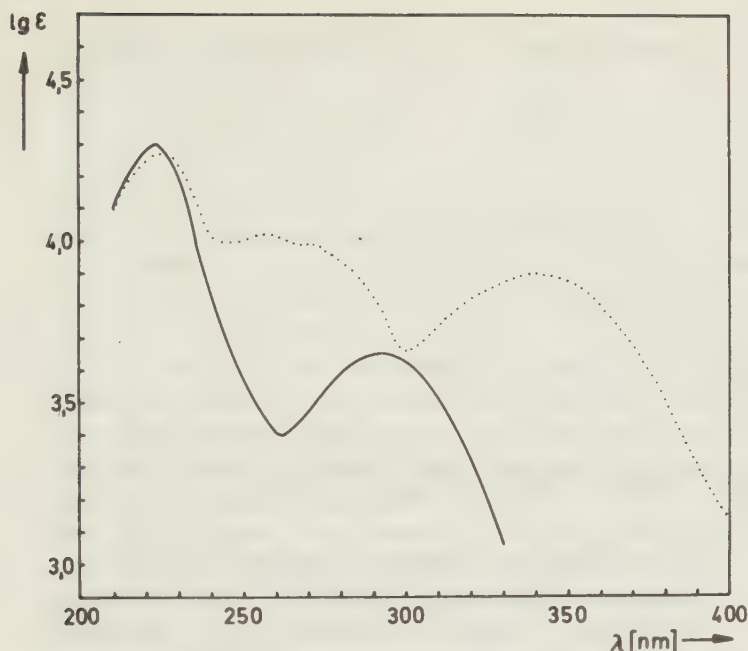
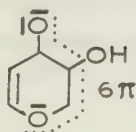
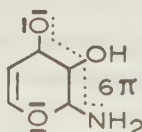


Abb. 19 UV-Spektren des Komensäureäthylesters (—) und des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-propenyl-4-pyrone (.....) in Methanol

mel 47 in besonderem Masse in Betracht gezogen werden muss.



46



47

Bei Polymethincyaninen und Merocyaninen erfolgt mit Verlängerung der Kette eine Rotverschiebung des Hauptmaximums; ausserdem ist eine Erhöhung der Intensität zu beobachten⁸³⁾.

83) G. Scheibe in "Optische Anregung organischer Systeme", Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr., 1966, S.113

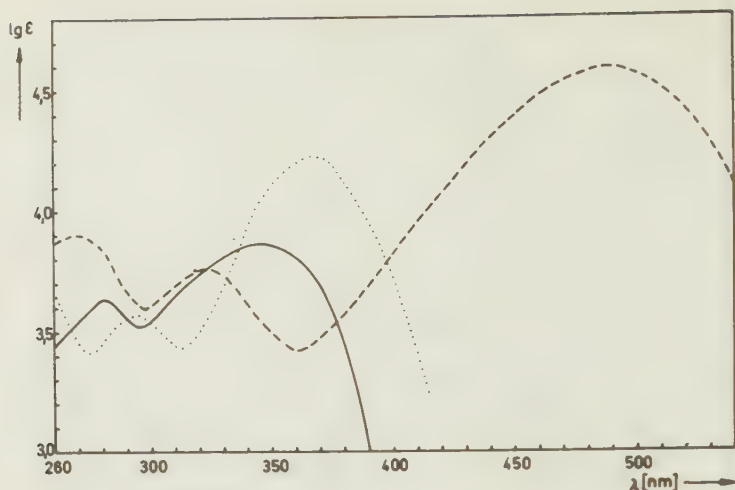
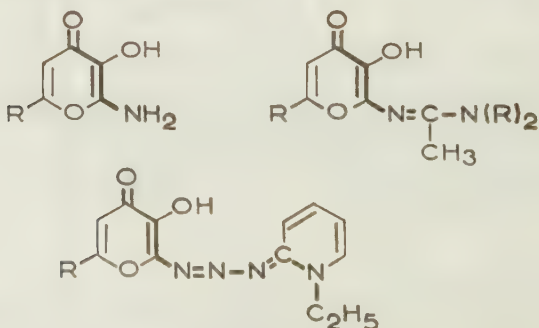
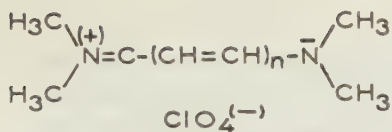


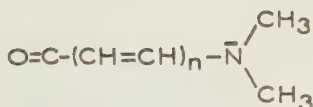
Abb. 20 IR-Spektren von 2-Amino-kojisäure (—), 2-Acetoxy-methylen-5-hydroxy-6- [1'-methylamino-äthyliden(1')-amino] -4-pyron(·····) und 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6- [1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin(2')-iminodiazol]-4-pyron(----)in CH_3OH

Abb. 20 lässt erkennen, dass auch in der Reihe der Amino-, Amidino- und Iminodiazopyrone eine bathochrome Verschiebung und eine Intensitätserhöhung stattfindet. Diese Verbindungstypen sind also als Trimethin-, Monoazapentamethin- und Triazaheptamethin-Merocyanine aufzufassen.





48



49

Bei Polymethinen des Typs 48 wird mit jeder zusätzlichen Doppelbindung die Absorptionsbande um ca. 100 nm ("Vinylensprung") verschoben⁸⁴⁾. Der "Vinylensprung" ist bei Merocyaninen des Typs 49 kleiner und konvergiert mit wachsender Kettenlänge.

Wird in einem Polymethincyanin eine Methin- durch eine Azagruppe ersetzt, so zeigen die Farbstoff-Spektren eine hypsochrome Verschiebung, wenn zwischen dem "Azastickstoffatom" und den Endgruppen eine ungerade Anzahl von Methingruppen steht⁸⁵⁾.

Aus dem Gesagten lässt sich die relativ geringe bathochrome Verschiebung beim Übergang vom Trimethin- zum Monoazapentamethinmerocyanin (10d → 29b: 20 nm) verstehen (siehe Tabelle V).

Der bei Merocyaninen ohnehin kleinere und konvergente Vinylensprung ist durch unsymmetrische Azasubstitution in der Kette weiter herabgesetzt. Dagegen hat eine Verlängerung der Kette durch die Azo-Gruppe wieder eine kräftige Bathochromie zur Folge. Der "Azosprung" liegt damit in der gleichen Größenordnung wie beim Übergang von Azacyaninen des Typs 50 (Heterocyclus: Benzthiazol oder Benzimidazol) zu triazasubstituierten Polymethinen⁸⁶⁾⁸⁷⁾ 51.

84) S.S.Malhotra u.M.C.Whiting, J.chem.Soc.(London) 1960, 3812

85) Dieses Phänomen wurde von H.Kuhn, Angew. Chem. 71,93(1959) durch das Elektronengasmodell theoretisch gedeutet.

86) S.Hünig in "Optische Anregung organischer Systeme", Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., S. 208

87) Der "Azosprung" ist auch von der Basizität des Heterocyclus abhängig, H.Balli u.F.Kersting, Liebigs Ann.Chem. 663,96 (1963)



Den Zusammenhang zwischen Amino-, Amidino- und Iminodiazopyronen erkennt man auch daran, dass sich chemische Veränderungen oder Wechsel der Lösungsmittel auf das optische Verhalten der Polymethinmerocyanine in gleicher Weise auswirken.

5-Hydroxy-4-pyridone und 5-Hydroxy-6-amino-4-pyridone können ebenfalls als Trimethinmerocyanine angesehen werden (siehe Abb. 21). Allerdings deutet der verhältnismässig geringe bathochrome Effekt der 6-Amino-gruppe darauf hin, dass die Merocyanin-

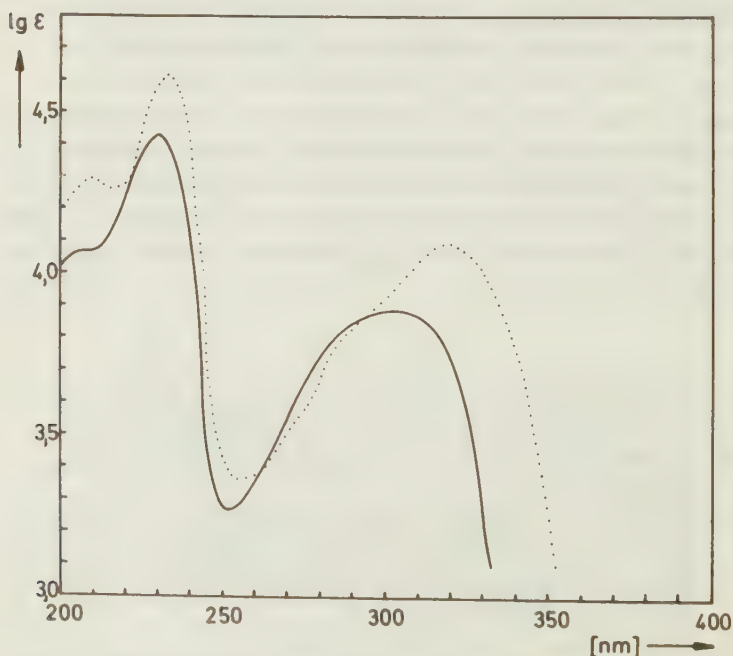
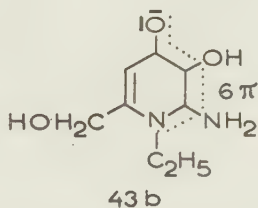
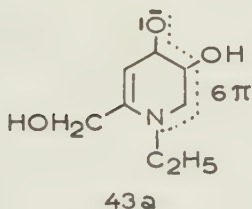


Abb.21 UV-Spektren des 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-hydroxy-4-pyridons(—)und des 1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyridons(.....)in CH_3OH

Mesomerie auch im Aminopyridon **43 b** hauptsächlich zwischen der Carbonyl- und der N-C₂H₅-Gruppe stattfindet, und die 6-Amino- wie die Hydroxylgruppe bevorzugt den Charakter eines chromophoren Substituenten hat.



7.2. Solvatochromie bei Pyronen mit Merocyanin-Charakter

Wie Tabelle V zeigt, ist die Lage der langwelligen Maxima der 6-substituierten 5-Hydroxypyronen und einiger acylierter Derivate stark vom Lösungsmittel abhängig (siehe auch Abb. 22 - 25). Diese Verbindungen zeigen also den bei Merocyaninen schon häufig beobachteten Solvatochromieeffekt⁸⁸⁾.

-
- 88 a) R. Wizinger, Organische Farbstoffe, Bonn, 1933;
 b) T. F. Förster, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. 45, 548 (1939);
 c) K. Dimroth, S.-B. Ges. Beförd. ges. Naturwiss. Marburg 76, Heft 3, 3 (1953); Angew. Chem. A 60, 70 (1948); Angew. Chem. 72, 783 (1960); Chimia 15, 80 (1961)
 d) K. Dimroth u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 661, 1 (1963);
 e) L. G. S. Brooker u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 73, 5350 (1951);
 f) L. G. S. Brooker, Chimia 15, 87 (1961);
 g) A. I. Kiprianov u. Mitarb., J. allg. Chem. (russ.) 10, 613 (1940); J. allg. Chem. (russ.) 17, 1468 (1947); Ukrain. chem. J. 18, 347 (1952)
 h) Fortschr. Chem. (russ.) 29, 1336 (1960)

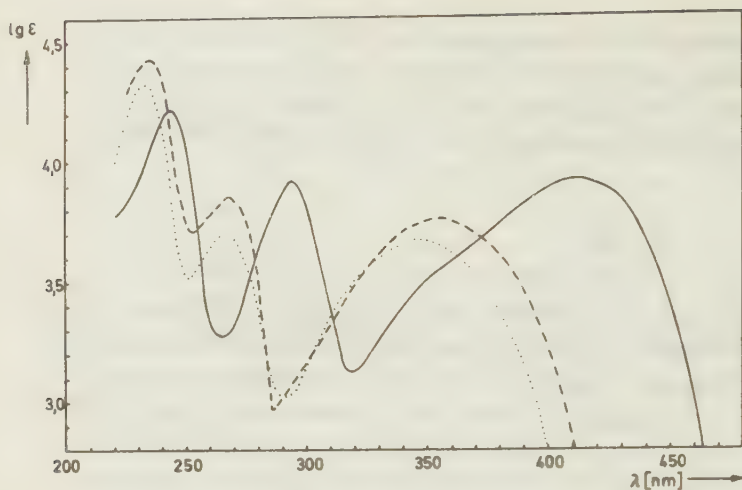


Abb. 22 UV-Spektrum des 6-Amino-komensäureäthylesters in Methanol(——), in Wasser(·····) und in Chloroform(-----)

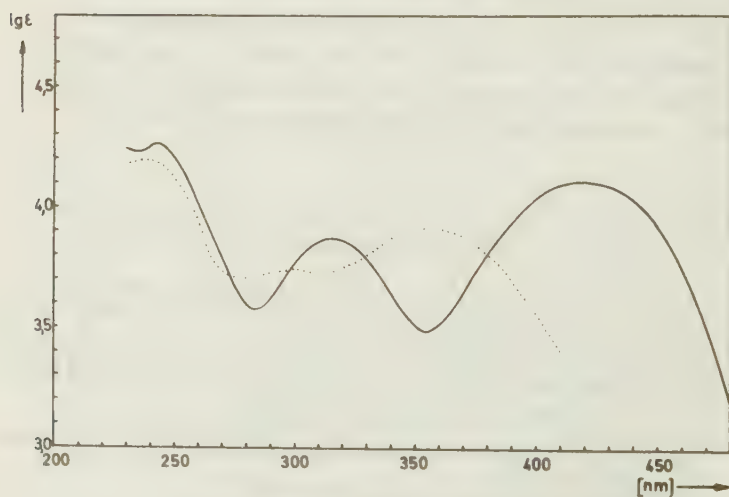


Abb. 23 UV-Spektrum des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-[1'-methylaminoäthyliden(1')-amino]-4-pyrone in Methanol (——) und Chloroform(·····)

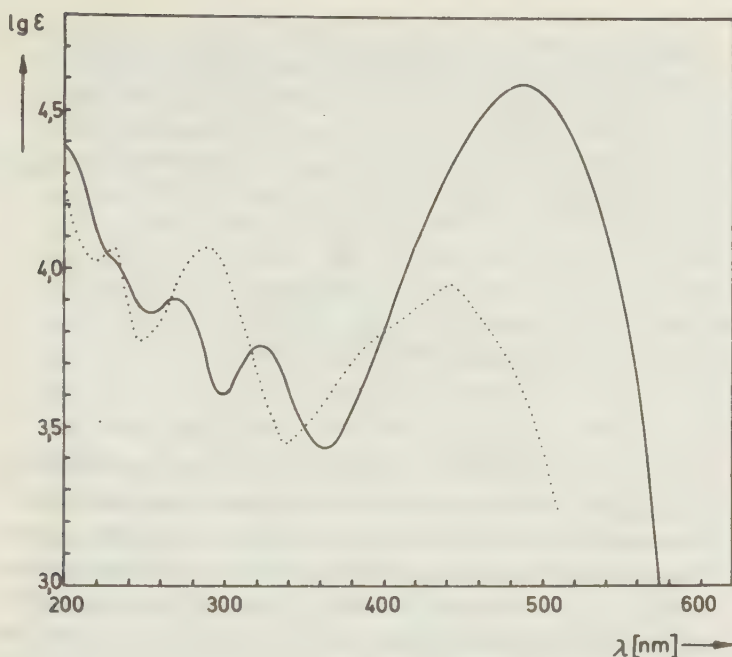


Abb. 24 UV-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin(2')-imino-diazo]-4-pyrone in Methanol(—)und Wasser(.....)

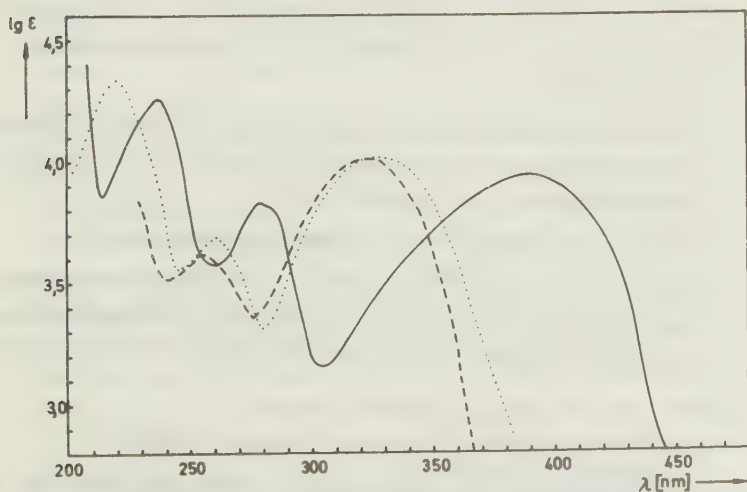
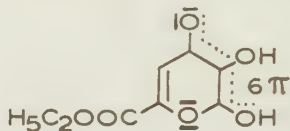


Abb. 25 UV-Spektrum des 6-Hydroxy-komensäureäthylesters in Methanol(—),Wasser(.....)und Chloroform(-----)

Dieser Effekt ist nicht auf Merocyanin-Polymethine beschränkt; die Abhängigkeit der Lichtabsorption vom Lösungsmittel ist auch bei Oxonolen beobachtet worden⁸⁹⁾. Wie ich fand, tritt beim Trimethinoxonol 2-Carbäthoxy-5,6-dihydroxy-4-pyron⁹⁰⁾ (52) ebenfalls Solvatochromie auf (siehe Abb. 25).



52

Dabei ist besonders auffällig, dass die Absorptionsmaxima der Pyron-Merocyanin-Spektren beim Übergang vom unpolaren Chloroform zum polaren Methanol stark bathochrom verschoben werden, dass diese Merocyanine aber im noch stärker polaren Wasser wieder kurzwelliger absorbieren (siehe Abb. 22 und 25). Eine Erklärung für dieses überraschende Verhalten ist nicht einfach, denn über die Ursachen der Solvatochromie bestehen verschiedene Meinungen.

7.2.1. Wechselwirkungen zwischen Farbstoff- und Lösungsmittelmolekülen, die Beiträge zur Solvatochromie liefern können

Zur Erklärung der Wechselwirkung zwischen Merocyaninfarbstoff- und Lösungsmolekülen werden z.Z. vor allem zwei Vorstellungen diskutiert⁹¹⁾.

1. Solvatochromie durch Mesomerieveränderung

Nach T.F. Förster^{88b)} wird in den Merocyaninen durch das elektrische Feld der Lösungsmittel-Dipole eine Deformation der Elektronenverteilung - also eine Me-

89) R.C. Shepherd, J. chem. Soc. (London) 1964, 4410

90) siehe 21) Seite 286

91) K. Dimroth, Chr. Reichardt u. A. Schweig, Liebigs Ann. Chem. 662, 95 (1963)

somerieveränderung - verursacht; damit soll eine Energieänderung gekoppelt sein, die, wenn sie im Grund- und Anregungszustand verschieden gross ist, die Solvatochromie zur Folge hat. Je grösser die Mesomerie ist, d.h., je ähnlicher die Energien von Grund- und Anregungszustand sind, um so langwelliger wird absorbiert. Bei vorwiegend polaren mesomeren Farbstoffen verschieben polare Lösungsmittel, die den polaren Anteil des Grundzustandes noch verstärken und damit die Mesomerie verschlechtern, die Absorptionsbanden nach kürzeren Wellen.

Bei vorwiegend unpolaren Farbstoffen liegen die Verhältnisse unter gleichen Bedingungen umgekehrt.

Die Mesomerieänderung bei Wechsel der Lösungsmittel wird von Brooker^{88f)}, Kiprianov^{88h)} und anderen Autoren als entscheidend für die Solvatochromie angenommen.

2. Solvatochromie durch Orientierungspolarisation
Von N.S. Bayliss und E.G. McRae⁹²⁾ und E. Lippert⁹³⁾ wird die Farbänderung von Merocyaninen bei Lösungsmittelwechsel auf Orientierungspolarisation zurückgeführt. Durch Dipol-Dipol-Kräfte zwischen Lösungsmittel- und Farbstoffdipolen kommt es zu einer Orientierung der Lösungsmittel- um die Farbstoffmolekeln. Die daraus resultierenden Wechselwirkungen erniedrigen die Energie des Grundzustandes des Farbstoffmoleküls. Beim weniger polaren Anregungszustand ist keine grössere Energieänderung zu erwarten. Mit steigender Polarität des Lösungsmittels ist danach mit einer zunehmenden Energiedifferenz zwischen Grund- und Anregungszustand und einer hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande zu rechnen. Auf den Grundzustand von weniger polaren Molekeln wirkt sich die Orientierungspolarisation geringer,

92) N.S. Bayliss u. E.G. McRae, J. Phys. Chem. 58, 1002 (1954)

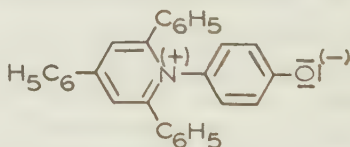
93) E. Lippert, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 61, 962 (1957)

auf den polareren Anregungszustand dagegen stärker energieerniedrigend aus. Da die Energiethermen von Grund- und Anregungszustand zusammenrücken, erfolgt eine Absorptionsverschiebung nach längeren Wellen.

Ausserdem kommen noch spezifische Wechselwirkungen wie H-Brückenbindung und Elektronen-Donator-Acceptor-Wechselwirkungen zwischen Farb- und Lösungsmittelmolekülen als Ursache für die Solvatochromie in Betracht.

Welche der beiden erwähnten Wechselwirkungen für eine Solvatochromie verantwortlich ist, lässt sich bis heute nicht sicher sagen⁹⁴⁾⁹⁵⁾.

- 94) z.B. hat K.Dimroth^{88c)} zunächst die Mesomerieveränderung für eine Absorptionsverschiebung beim Lösungsmittelwechsel verantwortlich gemacht. In einer neueren Publikation⁹¹⁾ zieht er jedoch die Orientierungspolarisations-Theorie vor. Das Dipolmoment des 2,4,6-Triphenyl-N-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-pyridiniumbetains (53) beträgt selbst in dem relativ unpolaren Dioxan 12 ± 2 D; das bedeutet, auch im Grundzustand überwiegt der polare Anteil.



53

- 95) Dähne und Mitarbeiter, Z. Naturforsch. 203,1006 (1965), haben als Beitrag zu dieser Diskussion IR- und NMR-Spektren von einfachen Merocyaninen aufgenommen. Die Messungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine Änderung der Elektronen- und Kernkonfiguration im Grundzustand bei der Interpretation der Solvatochromie nicht vernachlässigt werden darf.

7.2.2. Diskussion des Solvatochromie-Verhaltens von Pyronen mit Merocyanin-Charakter

Im Sinne der geschilderten Theorien könnten die Verhältnisse bei den Pyron-Merocyaninen folgender Massen interpretiert werden.

Nach der Theorie von Förster sind die 4-Pyron-Merocyanine als wenig polare Farbstoffe anzusehen. Polare Lösungsmittel verstärken den polaren Anteil des Grundzustandes. Bei einer bestimmten Polarität des Lösungsmittels (bei den Pyron-Merocyaninen Methanol) sind zwitterionische und unpolare Struktur etwa energiegelich, d.h., die Mesomerie ist besonders gross und die Absorptionswellenlänge hat ihr Maximum erreicht. Die Wahl eines noch stärker polaren Lösungsmittels (Wasser) führt zu einem Überwiegen des polaren Anteils des Grundzustandes und damit zu einer Verschlechterung der Mesomerie; die Absorptionsbande rückt nach kürzeren Wellen⁹⁶⁾.

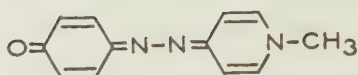
Nach der zweiten Theorie wird die Energie des zwitterionischen Anregungszustandes der vorwiegend unpolaren 4-Pyron-Farbstoffe mit wachsender Polarität des Lösungsmittels stärker erniedrigt und so die Energiedifferenz zwischen Grund- und Anregungszustand verkleinert. Es werden also kleinere Energiequanten absorbiert.

Die kurzwellige Absorption der Pyron-Merocyanine in Wasser ist nach dieser Theorie mit Hilfe der bereits erwähnten individuellen Wechselwirkungen zu erklären⁹⁷⁾. Als solche käme die Bildung einer Wasserstoffbrücke zwischen Farbstoff- und Lösungsmittelmolekül in Betracht. Dieser Effekt ist z.B. bei vinylogenen Säureamiden des Typs 54 beobachtet worden⁹⁸⁾.

96) hierzu siehe auch 47) dort S.337 ff.

97) W. Liptay in "Optische Anregung organischer Systeme", Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., S.330

98) S. Hünig u. H. Herrmann, Liebigs Ann. Chem. 636, 32 (1960)

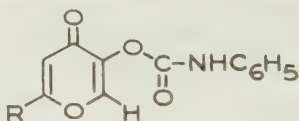


54

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bei den Amino-, Amidino- und Iminodiazopyronen reichen für eine eingehendere Diskussion über die Ursachen der Solvatochromie bei diesen Verbindungen nicht aus. Die angestellten Erörterungen sollten nur zeigen, in welchem Rahmen eine Erklärung der hier aufgetretenen Probleme gesucht werden könnte.

7.3. Farbigkeit und Solvatochromie der 4-Pyrone mit Merocyanin-Charakter in Abhängigkeit vom Substituenten in 5-Stellung

Bei 5-Hydroxypyronen, die in 6-Stellung unsubstituiert sind, bewirkt O-Methylierung¹⁸⁾ und O-Benzolsulfonierung⁺ eine hypsochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande. In gleicher Weise verhalten sich 5-Hydroxy-4-pyron-Merocyanine (siehe Tabelle V). Obwohl diese Verbindungen noch die Struktur vinyloger Säureamide besitzen, ist ihre Lichtabsorption nicht mehr vom Lösungsmittel abhängig (siehe Abb. 27 u. 28). Im Vergleich zu den 5-Hydroxy-Verbindungen sind die Hauptmaxima der Urethane 21 bathochrom verschoben.



21

+) $\lambda_{\max}$ Kojisäure: 270 nm (CH_3OH)
 $\lambda_{\max}$ 2-Hydroxymethylen-5-benzolsulfoxy-4-pyron:
 251 nm (CH_3OH)

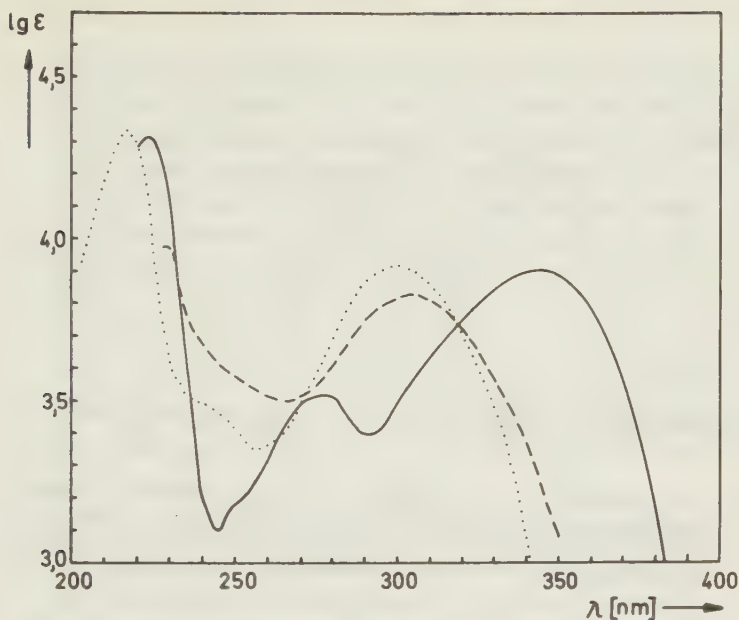


Abb. 26 UV-Spektrum der 6-Amino-kojisäure in Methanol(—), Wasser(.....) und Chloroform(-----)

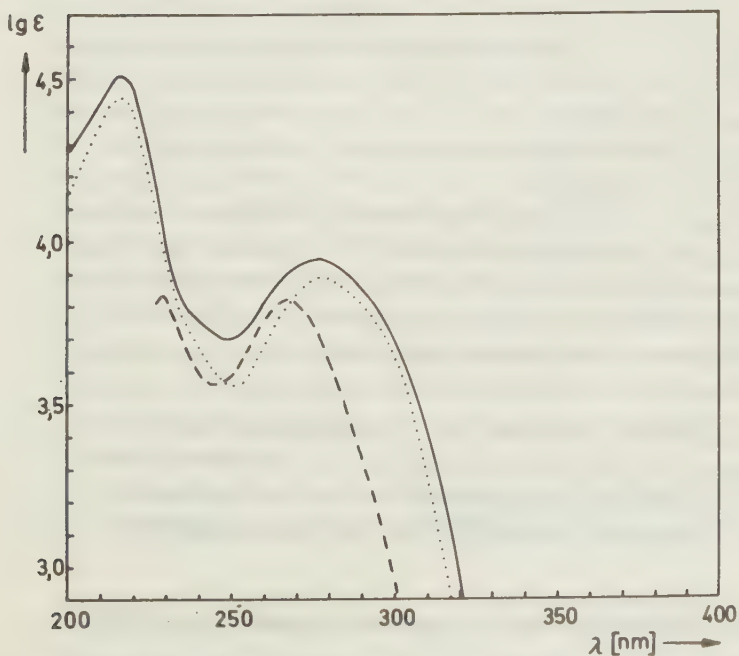


Abb. 27 UV-Spektrum des 2-Hydroxymethylen-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyrons in Methanol(—), Wasser(.....) und Chloroform(-----)

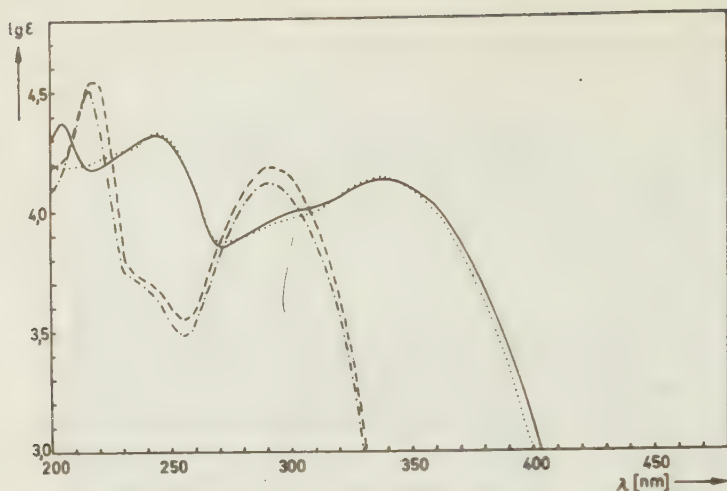


Abb.28 UV-Spektren von 2-Carbäthoxy-5-methoxy-6-[1'-methylaminoäthyliden(1')-amino]-4-pyron in Methanol(—)u. Wasser(.....)u.2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron in Methanol(---)u.Wasser(-.-.-)

Die Carbamidsäureester der 5-Hydroxy-4-pyron-Merocyanine zeigen praktisch die gleichen langwelligen Maxima wie die entsprechenden 5-Hydroxyderivate. Die Lage dieser Maxima ist von der Polarität des Lösungsmittels abhängig.

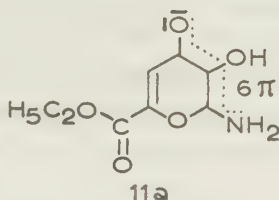
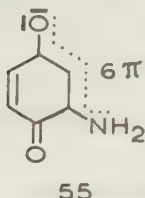
Die 6-Chloracetylaminopyrone 14 a und 14 b verhalten sich analog.

Die Acetylierung des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-amino-4-pyrons zum N-Acetyl-Derivat 13 bewirkt eine hypsochrome Verschiebung des langwelligen Maximums, und die Solvatochromie bleibt bestehen. Eine ähnliche Absorptionsverschiebung nach kurzen Wellen wird bei der N-Acetylierung des Indigos beobachtet⁹⁹⁾.

Einen starken Einfluss auf die Farbigkeit der Aminopyrone übt auch der Substituent in 2-Stellung aus. Die Absorption des 6-Amino-komensäureäthylesters in Methanol ist gegenüber der des Komensäureäthyl-

99) siehe 47) Seite 341 und dort angegebene Literatur

esters(11a) im Vergleich zu den entsprechenden Kojisäurederivaten 7a und 10d besonders stark zum Langwelligen verschoben. Möglicherweise lässt sich diese Bathochromie ähnlich wie beim 2-Amino-p-benzochinon (55) auf eine Polyen-Polymethin-kopplung zurückführen¹⁰⁰⁾. Verbindungen dieses Typs zeigen auch Solvatochromie¹⁰¹⁾.



Wie kann man nun die im Vergleich zu den Hydroxyl-Derivaten geringere Farbigkeit und das Verschwinden der Solvatochromie bei den O-methylierten und O-benzolsulfonierten Amino- bzw. Amidinopyronen erklären?

Durch Substituenten in 5-Stellung der 4-Pyrone wird der Grundzustand der Moleküle beeinflusst. Eine Erhöhung des polaren Anteils am Grundzustand des Moleküls durch einen Substituenten fördert die Verteilung der Ladung über das Farbstoffsystem und ruft damit eine erhöhte Farbigkeit hervor^{23)u.102)}. Gleichzeitig mit der Erhöhung der Polarität des Moleküls wird auch dessen Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel - also die Solvatochromie - begünstigt.

Wird der polare Charakter der vinylogenen Säureamidstruktur durch den 5-Substituenten nicht erhöht, so sind Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel und Farbigkeit geringer.

Je unterschiedlicher die Donor- und Akzeptorstärke der Endgruppen in dem Farbstoffsystem ist, d.h., je un-

100) S.Dähne, D.Leupold, H.Paul u. J.Ranft, Angew.Chem. 77, 1017(1965)

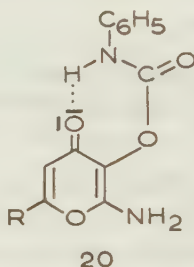
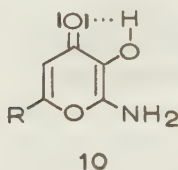
101) H.P.Rettig u. H.Berg, Z.physik.Chemie 222, 193(1963)

102) S.Dähne u. D.Leupold, Ber.Bunsenges.physik.Chem. 70, 618(1966)

symmetrischer es ist, um so mehr verliert es seine Polymethineigenschaften und nimmt Polyen- oder Aromaten-Charakter an²³⁾.

Nach diesen Überlegungen kann die Farbigkeit und Solvatochromie der 6-Amino-, 6-Amidino- und 6-Iminodiazo-5-hydroxy-4-pyrone wie folgt erklärt werden. Die OH-Gruppe in 5-Stellung dieser Pyrone erhöht die Akzeptorstärke der Carbonylgruppe, z.B. durch induktiven Effekt und H-Brückenbindung, und damit das Gewicht der zwitterionischen Grenzstruktur des Moleküls¹⁰³⁾:

Analog sollten die Verhältnisse bei den 6-Phenylcarbamoyloxy-4-pyronen 20a und 20b liegen.



Da Basizität bzw. Acidität der Endgruppen von 5-Methoxy- und 5-Benzolsulfoxy-6-amino-bzw. 6-amidino-4-pyronen sehr unterschiedlich sind, kann eine Wechselwirkung zwischen diesen Gruppen nur in geringem Masse erfolgen. Die Lichtabsorption wird nur noch wenig oder gar nicht von der Polymethinstruktur bestimmt. Möglicherweise sind 5-Methoxy- und 5-Benzolsulfoxy-6-amino-4-pyrone in bezug auf ihre Lichtabsorption den Aromaten oder Polyenen zuzuordnen¹⁰²⁾.

103) In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung steht der Hypsochromie-Effekt einer N-Acetylgruppe (siehe 13 Tabelle V)

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über Darstellung und Eigenschaften von 6-Amino-4-pyron-Derivaten berichtet.

5-Hydroxypyrrone wurden durch Nitrierung in die entsprechenden 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyrronen überführt. Bei der Reduktion dieser Verbindungen entstanden die 6-Amino-5-hydroxy-4-pyrone. Nitro- und Aminopyrrone wurden auf ihr Verhalten gegenüber Alkylierungs- und Acylierungsmitteln untersucht.

Durch potentiometrische Titration der 6-Nitro- und 6-Amino-4-pyrron-Derivate konnte die Acidität der 5-Hydroxylgruppen und die Basizität der 6-Aminogruppen bestimmt werden. Die Ergebnisse wurden diskutiert.

Bei der Reaktion von Pyrrono-(2,3-d)-oxazolen mit primären und sekundären Aminen entstanden N-Pyrronyl-acetamidine. Ihre Struktur konnte UV-, IR- und NMR-spektroskopisch und durch Synthese aus Aminopyrronen und Dimethylacetamid-diäthylacetal bewiesen werden.

Durch Umsetzung von 5-Hydroxy-4-pyrronen mit Azidiniumsalzen liessen sich Dihydropyridin- bzw. Benzthiazolin-iminodiazopyrrone gewinnen. Die Struktur dieser Farbstoffe wurde aufgeklärt.

5-Methoxy-6-amino-4-pyrone reagieren mit Aminen. Es entstehen 6-Amino-4-pyridone.

Mit Hilfe von UV-Spektren liess sich zeigen, dass Amino-, Amidino- und Iminodiazopyrrone als homologe Trimethin-, Monoazapentamethin- und Triazaheptamethin-Merocyanine anzusehen sind. Das Sol-

vatochromieverhalten dieser Merocyanine wurde diskutiert.

Die optische Untersuchung verschiedener merocyaninartiger 4-Pyrone ergab, dass eine Abhängigkeit der Farbigkeit und Solvatochromie vom Substituenten in 5-Stellung besteht. Eine Erklärung für diese Abhängigkeit wird vorgeschlagen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Allgemeine Angaben	94
2. Darstellung von Ausgangsverbindungen	94a
3. Beschreibung der Versuche	
6-Nitro-komensäureäthylester	95
2-Chlormethylen-5-hydroxy-6-nitro-4-pyron	96
2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-nitro-4-py- ron	96
2-Benzoyloxymethylen-5-hydroxy-6-nitro- -4-pyron	96
2-Methyl-5-hydroxy-6-nitro-4-pyron	96
6-Nitro-komensäure	97
2-Carbäthoxy-5-acetoxy-6-nitro-4-pyron	98
2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-6-nitro-4-py- ron	98
2-Acetoxymethylen-5-methoxy-6-nitro-4-py- ron	99
2-Carbmethoxy-5-methoxy-6-nitro-4-pyron	99
6-Amino-komensäure	100
6-Amino-allomaltol-hydrochlorid	100
6-Amino-kojisäure	101
6-Amino-komensäureäthylester	102
2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4- pyron	102
2-Methyl-5-carbäthoxy-7H-pyrone-(2,3-d)- oxazol	102

	Seite
2-Methyl-5-acetoxymethylen-7H-pyrono-	
(2,3-d)-oxazol	102
2,5 Dimethyl-7H-pyrono-(2,3-d)-oxazol	103
2-Phenyl-5-carbäthoxy-7H-pyrono-(2,3-d)-	
oxazol	103
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetyl-amino-4-	
pyron	104
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-chloracetyl-amino-	
-4-pyron	105
2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-chloracetyl-	
amino-4-pyron	105
Cyclisierung von	
6-Chloracetyl-amino-komensäure-	
äthylester und	105
2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-	
chloracetyl-amino-4-pyron	106
Kohlensäurephenyl- [2-carbäthoxy-6-amino-	
-4-pyronyl(5)] -ester	106
Kohlensäureäthyl- [2-carbäthoxy-6-amino-	
-4-pyronyl(5)] -ester	107
Kohlensäurephenyl- [2-acetoxymethylen-6-	
amino-4-pyronyl(5)] -ester	107
2-Carbäthoxy-5-N-phenylcarbamyloxy-6-amino-	
-4-pyron	108
2-Acetoxymethylen-5-N-phenylcarbamyloxy-	
-6-amino-4-pyron	108

	Seite
2-Carbäthoxy-5-N-phenylcarbamyloxy-4-py- ron	109
2-Acetoxymethylen-5-N-phenylcarbamyloxy- -4-pyron	109
2-Carbäthoxy-5-p-acetylaminobenzolsulf- oxy-6-amino-4-pyron	109
2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-amino-4- pyron	110
2-Acetoxymethylen-5-benzolsulfoxy-6-amino- -4-pyron	110
2-Hydroxymethylen-5-benzolsulfoxy-6-amino- -4-pyron	110
2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron	111
2-Carbäthoxy-5-methoxy-6-N-acetyl-N-methyl- amino-4-pyron	112
2-Carbäthoxy-5-methoxy-6-[1'-methylamino- äthyliden(1')-amino] -pyron(4)	112
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-[1'-methylamino- äthyliden(1')-amino] -pyron(4)	113
2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-methyl- aminoäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	113
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-[1'-dimethylami- noäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	114
2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-[1'-dime- thylaminoäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	115
2-Hydroxymethylen-5-benzolsulfoxy-6-[1'- dimethylaminoäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	115

2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-dimethyl- aminoäthyliden (1')-amino] -pyron(4)	115
2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-dime- thylaminoäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	115
2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-[1'-dime- thylaminoäthyliden(1')-amino] -pyron(4)	
aus dem Pyronooxazol-Dimethylamin-Reaktions- produkt und Benzolsulfochlorid	115
2-Hydroxymethylen-5-hydroxy-6-[1'-äthyl- 1',2'-dihydropyridin(2')-iminodiazol] -4- pyron	117
Reduktion des 2-Hydroxymethylen-5-hydroxy- -6- [1'-äthyl-1',2'-dihydropyridin(2')-imi- nodiazol] -4-pyrons mit Zink	117
2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-6-[1'äthyl- 1',2'-dihydropyridin(2')-iminodiazol] -4- pyron	118
2-Carbäthoxy-5-acetoxy-6-[1'-äthyl-1',2'- dihydropyridin(2')-iminodiazol] -4-pyron	119
2-Methyl-5-acetoxy-6-[1'-äthyl-1',2'-di- hydropyridin(2')-iminodiazol] -4-pyron	119
2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-[1'-äthyl- -1',2'-dihydropyridin(2')-iminodiazol] -4- pyron	120
2-Acetoxymethylen-5-acetoxy-6-[3'-äthyl- benzthiazolin(2')-iminodiazol] -4-pyron	121
1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-methoxy-6-ami- no-4-pyridon	121
2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-py- ridon	122

	Seite
2-Methyl-4-äthyl-5-acetoxymethylen-7H-pyridono-(2,3-d)-oxazol	123
1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyridon	123
Allyläther des Komensäureäthylesters	124
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-allyl-4-pyron	124
2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-propenyl-4-pyron	125
Bestimmung der Ionisationskonstanten von 6-Amino- und 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen	126
	127

Allgemeine Angaben

UV-Spektren wurden mit einem Zeiss-Photometer M 4 Q II in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in K Br mit Perkin-Elmer-Spektralphotometern (Modelle 237 u. 421)

NMR-Spektren wurden in den angegebenen Lösungsmitteln mit Hilfe eines VARIAN A 60 - Gerätes angefertigt. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan.

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Opfer-Schaum-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

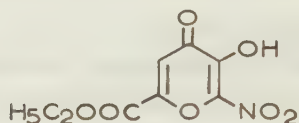
Zur Bestimmung der pH-Werte bei den potentiometrischen Messungen diente ein Zeiss-Knick-pH-Meter Typ 35 und eine Glaselektrode der Fa. Metrohm.

Darstellung von Ausgangsverbindungen:

1. 2-Acetoxymethylen-5-hydroxy-4-pyron
erhielt ich durch Veresterung von Kojisäure mit Eisessig in Gegenwart von HCl⁸²⁾.
2. 2-Chlormethylen-5-hydroxy-4-pyron
entstand nach Yabuta¹⁰⁴⁾ aus Kojisäure bei der Chlorierung mit SOCl₂.
3. 2-Benzoyloxy-5-hydroxy-4-pyron
wurde nach Beelitz und Purves¹⁶⁾ aus der Bisbenzoylkojisäure dargestellt.
4. Komensäureäthylester
habe ich durch Veresterung von Komensäure mit Alkohol in Gegenwart von HCl erhalten²¹⁾.

104) T.Yabuta, J.chem.Soc. 125,575(1924)

6-Nitro-komensäureäthylester (5b)



18,5 g Komensäureäthylester werden in 130 ml wasserfreiem Äther suspendiert und tropfenweise mit 9,5 ml konzentrierter HNO_3 ($D = 1,52$) versetzt. Allmählich tritt Lösung des Esters ein. Nach Zugabe der Salpetersäure fällt bald ein dichter gelber Niederschlag aus. Er wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp.: 152°

Ausbeute: 35 - 40 %

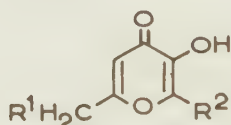
$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_7$

Ber.: 41,92 % C; 3,06 % H

(229,08)

Gef.: 41,69 % C; 3,35 % H

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 6-Nitro-kojisäure-Derivaten



0,1 Mol 5-Hydroxy-4-pyron suspendiert man in 57 ml Eisessig und 2 - 3 ml Acetanhydrid und versetzt langsam mit 4,5 ml konzentrierter Salpetersäure ($D = 1,52$) bis gegen Ende der Zugabe die Reaktion heftiger wird. Durch Kühlung mit Wasser wird die Reaktion unter Kontrolle gehalten. Bei $30 - 40^\circ$ tropft man die restliche Salpetersäure hinzu, rührt noch

5 - 10 Min. und dampft die Reaktionslösung im Vakuum ein. Das zurückbleibende gelbe Öl wird mehrmals mit Ligroin gewaschen und dann mit Wasser versetzt. Es entsteht ein dicker gelber Brei, der abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 35 - 40% d. Th.

7e $R^1 = Cl, R^2 = NO_2$ Schmp.: 117°

$C_6H_4ClNO_5$ Ber.: C 35,06 H 1,95 N 6,81
(205,6) Gef.: C 35,86 H 2,22 N 6,71

7f $R^1 = CH_3COO, R^2 = NO_2$ Schmp.: 113°

$C_8H_7NO_7$ Ber.: C 41,92 H 3,06 N 6,12
(229,08) Gef.: C 42,24 H 3,46 N 6,34

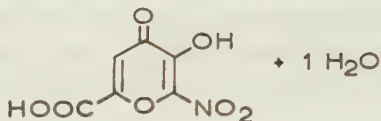
7g $R^1 = C_6H_5COO, R^2 = NO_2$ Zers.: 170°

$C_{13}H_9NO_7$ Ber.: C 53,63 H 3,09 N 4,81
(291,22) Gef.: C 53,70 H 3,00 N 4,70

6d $R^1 = H, R^2 = NO_2$ Schmp.: $123 - 125^{\circ}$

$C_6H_5NO_5$ Ber.: C 42,10 H 2,91 N 8,18
(171,12) Gef.: C 41,86 H 2,99 N 8,31

6-Nitro-komensäure (6c)



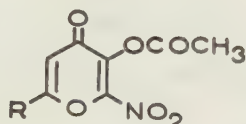
Zu einer Suspension von 15 g Komensäure in 20 ml Eisessig werden schnell 1 ml einer Mischung aus 15 ml konzentrierter Salpetersäure und 40 ml Acetanhydrid ($\text{HNO}_3 \longrightarrow$ Acetanhydrid, Kühlung!) gegeben. Man wartet bis zum Eintreten der exothermen Reaktion und hält dann die Reaktionstemperatur durch Zutropfen der Nitrierlösung und gelegentliches Kühlen bei 50 - 60°. Nach Zugabe der gesamten Nitriermischung wird noch 1/4 Stunde gerührt und in Eis gestellt. Es fallen gelbliche Kristalle aus. Sie werden abgenutscht. Aus der Mutterlauge kristallisiert nach dem Einengen im Vakuum weiteres Produkt aus. Gesamtrohausbeute: 10 g. Die Substanz wird aus wenig Wasser umkristallisiert.

balkenförmige gelbe Kristalle

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_8\text{N}$
(219,10)

Ber.: 32,90 % C, 2,30 % H, 6,39 % N
Gef.: 33,26 % C, 2,45 % H, 6,18 % N

Allgemeine Vorschrift zur Acetylierung der 5-Hydroxy-
-6-nitro-4-pyrone



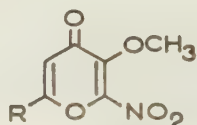
Die Lösungen von 1,15 g Nitropyron 6 b bzw. 7 f in 15 ml wasserfreiem Aceton werden zunächst mit 0,7 ml Triäthylamin und dann in 1/4 Std. mit 0,38 ml Acetylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch 1 Std. und filtriert anschliessend. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus absolutem Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 - 90 % d. Th.

8 a	R = COOC ₂ H ₅	Schmp.: 121 - 122°
	C ₁₀ H ₉ NO ₈ (271,19)	Ber.: C 44,28 H 3,35 N 5,17 Gef.: C 44,26 H 3,45 N 5,00

8 b	R = CH ₂ OCOCH ₃	Schmp.: 111 - 112°
	C ₁₀ H ₉ NO ₈ (271,19)	Ber.: C 44,28 H 3,35 N 5,17 Gef.: C 44,44 H 3,63 N 4,43

Allgemeine Vorschrift zur Methylierung der 5-Hydroxy-
-6-nitro-4-pyrone

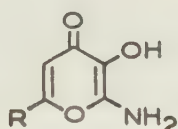


Eine Suspension von 6 c bzw. 7 f in Äther wird mit einem Überschuss von Diazomethan in Äther übergossen. Nach Abklingen der Reaktion erwärmt man noch 10 Min. auf dem Wasserbad und dampft den Äther am Rotationsverdampfer ab. Das zurückbleibende Öl kristallisiert in Gegenwart von wenig Alkohol beim Reiben mit dem Glasstab aus. Die fahlgelben Kristalle lassen sich aus Alkohol umkristallisieren.

Ausbeute: 45 - 50 % d. Th.

9 a	R = CH ₂ OCOCH ₃	Schmp.: 72°
	C ₉ H ₉ NO ₇ (243,18)	Ber.: C 44,48 H 3,73 N 5,76 Gef.: C 44,22 H 3,63 N 5,80°
9 c	R = COOCH ₃	Schmp.: 82°
	C ₈ H ₇ NO ₇ (229,13)	Ber.: C 41,99 H 3,08 N 6,11 Gef.: C 42,27 H 3,26 N 6,28

Reduktion der Nitropyrone 6b, 6d und 7f mit Zinn
und Salzsäure



0,05 Mol Nitroverbindung gibt man in $\frac{3}{4}$ Std. portionsweise zu 40 g Zinn und 100ml 30 proz. Salzsäure, rührt noch 1 Std., filtriert und dampft das Filtrat ein. Das zurückbleibende Öl wird in Wasser gelöst. Beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in die Lösung fällt Zinnsulfid aus. Nach dem Abnutschen der Zinnsulfide engt man das Filtrat ein, nimmt den Rückstand in viel Wasser auf und leitet wiederum Schwefelwasserstoff ein. Der Prozess wird solange wiederholt, bis sich kein Zinnsulfid mehr abscheidet. Bei der Neutralisation der zinnfreien Lösung mit Natronlauge entsteht ein dichter Kristallbrei. Nach dem Abnutschen der nadligen Kristalle wird aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute.: 60 - 70 % d. Th.

10b R = COOH

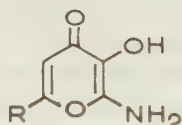
$C_6H_7NO_6$	Ber.: C 38,11	H 3,77	N 7,41
(189,14)	Gef.: C 38,38	H 3,86	N 7,55

10c R = CH₃

Die Substanz wurde nur als Hydrochlorid isoliert. Die Identität der Verbindung konnte durch Überführung in das Pyronooxazol (siehe Seite 102) sichergestellt werden.

10d	R = CH ₂ OH	Zers. ab 170°
C ₆ H ₇ NO ₄	Ber.: C 45,89 H 4,50 N 8,92	
(157,14)	Gef.: C 45,94 H 4,40 N 8,91	

Reduktion der Nitropyrone 6b und 7f mit Natrium-
dithionit



Eine Suspension von 19 g Nitropyron (6 b oder 7 f) in 160 ml Wasser wird unter Eiskühlung mit 5 proz. Natronlauge neutralisiert. Die gekühlte Suspension des Natriumsalzes des Nitropyrons fügt man langsam zu einer Lösung von 20 g Natriumdithionit in 100 ml Wasser. Das gelbe Nitropyronsalz wird sofort vom Reduktionsgemisch entfärbt. Wenn die gelbe Farbe während der Zugabe nicht mehr verschwindet, werden in 2 Portionen insgesamt noch 42 g Natriumdithionit zugegeben. Den abgeschiedenen fahlgelben Niederschlag nutschts man nach längerem Stehen im Kühlschrank ab und kristallisiert ihn aus Alkohol um.

Aus der Mutterlauge lässt sich durch Eindampfen, Trocknen des Rückstandes, Erhitzen des gelben Pulvers mit Methanol und Eindampfen des Methanolextraktes weiteres Produkt gewinnen.

Ges. - Ausbeute: 50 - 60 % d. Th.

11 a R = COOC₂H₅

Zers. > 200°

C₈H₉NO₅
(199,17)

Ber.: C 48,27 H 4,56 N 7,04
Gef.: C 48,13 H 4,63 N 6,99

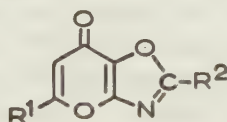
11 b R = CH₂OCOCH₃

Zers. ab 160°

C₈H₉NO₅
(199,17)

Ber.: C 48,27 H 4,56 N 7,04
Gef.: C 48,17 H 4,77 N 6,86

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrono-(2,3-d)-oxazole 12 a-c .



0,005 Mol der 5-Hydroxy-6-amino-4-pyrone 11 a , 11 b und 1 Oc (als Hydrochlorid) werden 2.-Std. in 10 ml Acetanhydrid gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung kristallisiert man den festen Rückstand aus Isopropanol bzw. Ligroin (12 c) um.

Ausbeute: 90 % d. Th.

12 a R¹ = COOC₂H₅, R² = CH₃

Schmp.: 127°

C₁₀H₉NO₅
(223,19)

Ber.: C 53,78 H 4,06 N 6,28
Gef.: C 53,94 H 3,88 N 6,37

12 b R¹ = CH₂OCOCH₃, R² = CH₃

Schmp.: 115°

C₁₀H₉NO₅

Ber.: C 53,78 H 4,06 N 6,28
Gef.: C 54,05 H 4,03 N 6,22

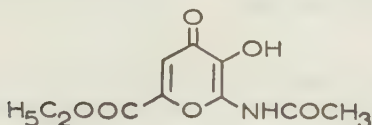
12 c	$R^1 = R^2 = CH_3$	Schmp.: 153°
$C_8H_7NO_3$ (165,16)	Ber.: C 58,22 H 4,28 N 8,49 Gef.: C 58,08 H 4,22 N 8,41	

2-Phenyl-5-carbäthoxy-7H-pyrano-(2,3-d)-oxazol (12 d)

1,4 g 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-amino-4-pyron und 10 g Benzoesäureanhydrid werden im Mörser miteinander verrieben und 3 Std. im Ölbad auf 100 - 120° erhitzt. Der erkaltete Schmelzkuchen wird zerkleinert und mehrmals mit Äther extrahiert. Den Rückstand kristallisiert man aus Alkohol um.

12 d	$R^1 = COOC_2H_5, R^2 = C_6H_5$	Schmp.: 187 - 188°
$C_{15}H_{11}NO_5$ (285,26)	Ber.: C 63,15 H 3,88 N 4,91 Gef.: C 63,16 H 3,89 N 5,00	

2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetylamino-4-pyron (13)



1 g Aminopyron 11 a werden in 12 ml trockenem Pyridin mit 1,5 ml Acetanhydrid versetzt und 3 Std. stehen gelassen. Beim Eindampfen der Lösung blieb ein Öl zurück, Es wird in Wasser gelöst. Am nächsten Tag sind gelbliche Nadeln auskristallisiert. Sie werden aus Alkohol umkristallisiert.

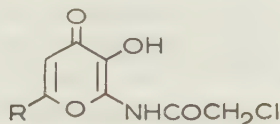
Ausbeute: 70 % d. Th.

Schmp.: 185° (Zers.)

$C_{10}H_{11}NO_6$
(241,21)

Ber.: C 49,80 H 4,60 N 5,81
Gef.: C 49,57 H 4,70 N 5,93

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chloracetylaminopyrone 14 a u b



1 g Aminoverbindung 11 a bzw. 11 b in 20 ml trockenem Dioxan und 1,38 ml Dimethylanilin versetzt man in 1/2 Std. mit 0,81 ml Chloracetylchlorid, rührt mehrere Stunden und dampft ein. Das zurückbleibende Öl wird mit Äther gewaschen und dann in Wasser digeriert. Nach kurzer Zeit scheiden sich flockige Kristalle ab. Sie

werden aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 - 90 % d. Th.

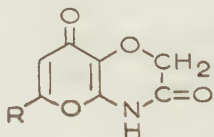
14 a R = COOC₂H₅ Schmp.: Zers. > 180°

C₁₀H₁₀ClNO₆ Ber.: C 43,58 H 3,66 N 5,09
(275,66) Gef.: C 43,68 H 3,77 N 5,12

14 b R = CH₂OCOCH₃ Schmp.: 166°(Zers.)

C₁₀H₁₀ClNO₆ Ber.: C 43,58 H 3,66 N 5,09
(275,66) Gef.: C 43,84 H 3,67 N 5,09

Cyclisierung der Chloracetylaminopyrone 14a u. b zu Pyrono-1,4-oxazinen



0,66 g 14 a bzw. 14 b werden in 25 ml Aceton mit 0,3 ml Triäthylamin versetzt und zunächst 1/2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und dann 3 Std. gekocht. Über Nacht scheiden sich Kristalle ab. Sie werden abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert.

15 a R = COOC₂H₅ Zers. > 200°

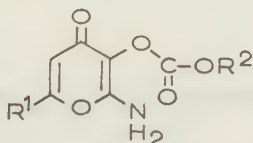
C₁₀H₉NO₆ Ber.: C 50,20 H 3,79 N 5,86
(239,19) Gef.: C 50,39 H 3,91 N 5,88

15 b R = CH₂OCOCH₃

Zers.-Pkt.: 215°

C ₁₀ H ₉ NO ₆	Ber.: C 50,20	H 3,79	N 5,86
(239,19)	Gef.: C 50,29	H 3,95	N 5,53

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Kohlensäure-
diester 18 a - c



1 g Aminopyron 11 a bzw. 11 b versetzt man in 20 ml wasserfreiem Dioxan erst mit 0,75 ml Dimethylanilin und dann in 1/4 Std. mit 0,75 ml Chlorameisensäurephenylester bzw. 0,65 ml Chlorameisensäureäthylester, rührt 1 Std. und dampft im Rotationsverdampfer ein. Das zurückbleibende Öl wird mehrmals mit Äther durchgerührt und dann in Wasser digeriert. Bald scheiden sich flockige Kristalle ab. Sie werden aus trockenem Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 75 - 80 % d. Th.

18 a R¹ = COOC₂H₅, R² = C₆H₅

C ₁₅ H ₁₃ NO ₇	Ber.: C 56,35	H 4,11	N 4,39
(319,27)	Gef.: C 56,55	H 4,24	N 4,30

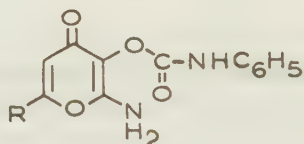
18 b $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ Schmp.: 177 - 179°

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ Ber.: C 48,73 H 4,83 N 5,17
 (271,23) Gef.: C 48,99 H 4,63 N 5,21

18 c $R^1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ Schmp.: 156° (Zers.)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ Ber.: C 56,35 H 4,11 N 4,39
 (319,27) Gef.: C 56,62 H 4,35 N 4,42

Acylierung der Aminopyrone 11 a und 11 b mit Phenylisocyanat



lg 11 a oder 11 b suspendiert man in 10 ml trockenem Aceton und fügt 0,6 ml Phenylisocyanat hinzu. In ca. 5 Std. bildet sich ein dicker Kristallbrei. Durch Abnutschen werden filzartige, weisse Kristalle abgetrennt, die sich aus absolutem Methanol umkristallisieren lassen.

Ausbeute: 90% d. Th.

20a R = COOC₂H₅

Schmp.: Zers. ab 155°

C₁₅H₁₄N₂O₆
(318,30)

Ber.: C 56,59 H 4,44 N 8,81

Gef.: C 55,82 H 4,43 N 8,80

20b R = CH₂OCOCH₃

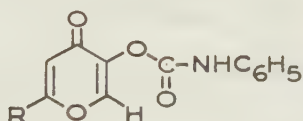
Schmp.: 183 - 185°

C₁₅H₁₄N₂O₆
(318,30)

Ber.: C 56,59 H 4,44 N 8,81

Gef.: C 55,82 H 4,36 N 8,89

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Carbamid-
säureester 21a und 21b



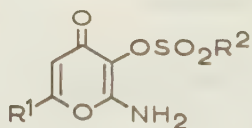
0,94 g Komensäureäthylester (5b) bzw. Acetylkoji-
säure (7f) werden in 20 ml Aceton mit 0,8 ml Phenyl-
isocyanat gerührt. Die Lösung lässt man über Nacht
im Kühlschrank stehen. Die abgeschiedenen Kristalle
werden abfiltriert und die Lösung eingedampft. Lö-
sungsrückstand und Kristalle werden aus trockenem
Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 90 % d. Th.

21 a	R = COOC ₂ H ₅	Schmp.: 139 - 141°
	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆ (303,27)	Ber.: C 59,40 H 4,32 N 4,62 Gef.: C 59,41 H 4,32 N 4,71

21 b	R = CH ₂ OCOCH ₃	Schmp.: 122 - 123°
	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆ (303,27)	Ber.: C 59,40 H 4,32 N 4,62 Gef.: C 59,62 H 4,29 N 4,84

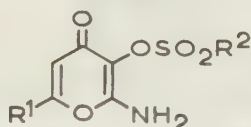
2-Carbäthoxy-5-p-acetylaminobenzolsulfoxy-6-amino-4-pyron



0,6 g Aminopyron 11 b werden in 20 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 0,8 g N-Acetylsulfanilsäurechlorid versetzt. Unter Rotfärbung tritt sofortige Lösung ein. Nach dem Stehen über Nacht wird vorsichtig eingeengt und das Öl mehrmals mit Petroläther gewaschen. Beim Versetzen mit Wasser erfolgt bald Kristallisation. Die Substanz wird durch Umfällen aus Dimethylformamid mit Wasser gereinigt.

22 a	R ¹ = COOC ₂ H ₅ , R ² = C ₆ H ₄ NHCOCH ₃	Schmp.: 205 - 206°
	C ₁₆ N ₂ O ₈ S (396,39)	Ber.: C 48,48 H 4,07 N 7,07 Gef.: C 48,28 H 3,92 N 7,15

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 5-Benzol-
sulfoxy-6-amino-4-pyrone



Eine Suspension von 0,62 g Aminopyron **11 a** bzw. **11 b** oder 0,5 g **10 d** in 10 ml Wasser wird unter Eiswasser-
serkühlung mit 10 cm³ gesättigter Natriumbicarbonat-
lösung und 1,5 ml Benzolsulfochlorid versetzt und
4 - 5 Std. bei 0 - 5° gerührt. Nach Abfiltrieren des
Niederschlages und Waschen mit viel Wasser sowie
Aceton kristallisiert man aus Isopropanol um.

Ausbeute: 75 % d. Th.

22 b $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ Schmp.: 180°

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ Ber.: C 49,54 H 3,86 N 4,13
(339,33) Gef.: C 50,88 H 3,50 N 3,92

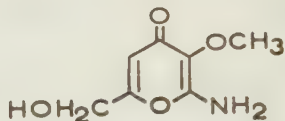
22 c $R^1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ Schmp.: 170°

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$ Ber.: C 49,54 H 3,86 N 4,13
(339,33) Gef.: C 49,48 H 4,13 N 4,15

22 d $R^1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ Schmp.: 179°

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_6\text{S}$ Ber.: C 48,48 H 3,73 N 4,71
(297,30) Gef.: C 48,40 H 3,95 N 4,58

2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron [23]



10 g 6-Amino-kojisäure werden in Methanol suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen. Die sich oft abscheidenden nadeligen Kristallbüschel werden abfiltriert. Nach Eindampfen der Mutterlauge behandelt man den mit Kristallen durchsetzten öligen Rückstand mit wenig Isopropanol und lässt 12 Std. im Kühlschrank stehen. Der pulverige Niederschlag wird abfiltriert.

Haben sich aus der Reaktionslösung keine Nadelbüschel abgeschieden, wird sie wie die Mutterlauge aufgearbeitet.

Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 40 % d. Th.

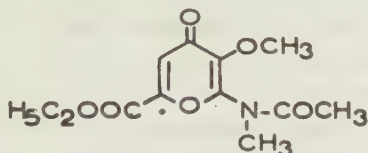
Schmp.: 203 - 204°

23	$C_7H_9NO_4$ (171,16)	Ber.: C 49,14	H 5,30	N 8,19
		Gef.: C 49,35	H 5,36	N 8,02

Aus 2-Acetoxymethylen -5-hydroxy-6-amino-4-pyron entsteht bei der gleichen Behandlung ebenfalls 23 .

Ausbeute: 35 % d. Th.

2-Carbäthoxy-5-methoxy-6-N-acetyl-N-methyl-amino-
-4-pyron



Die Methylierung des 2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-acetyl-amino-4-pyrons erfolgt entsprechend der Darstellung von 23 (siehe vorst. Vorschrift). Es wird aus Isopropanol umkristallisiert.

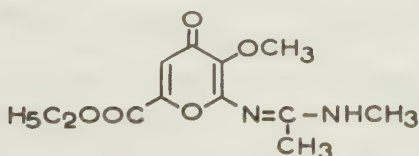
Ausbeute: 55 % d. Th.

Schmp.: 113 -114°

24 $C_{12}H_{15}NO_6$
(269,27)

Ber.: C 53,52 H 5,62 N 5,20
Gef.: C 53,34 H 5,39 N 5,27

2-Carbäthoxy-5-methoxy-6-[1'-methylaminoäthyliden(1')-
amino]-pyron(4)



Die Darstellung erfolgt analog zu 23 (siehe Seite 111).
Umkristallisation aus Isopropanol.

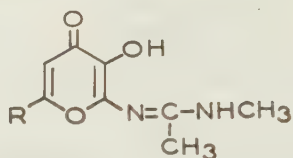
Ausbeute: 50 - 55 % d. Th.

Schmp.: 133 - 135°

25 $C_{12}H_{16}N_2O_5$
(268,22)

Ber.: N 10,44
Gef.: N 10,61

Darstellung der N-Pyronyl-acetamidine⁺) aus Pyrono-
(2,3-d)-oxazolen



Zu lg Pyronooxazol **12 a** bzw. **12 b** in 10 ml wasserfreiem Aceton werden langsam (ca. 1/2 Std.) 0,75 ml 33 proz. äthanolische Methylaminlösung getropft. Bei der Bildung von **29 a** fällt bald ein Niederschlag aus, dagegen bleibt **29 b** gelöst. Nach längerem Stehen des Reaktionsgemisches im Kühlschrank filtriert man die abgeschiedenen Kristalle ab. Aus der Mutterlauge kann durch Eindampfen weiteres Produkt gewonnen werden.

Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Äthanol.

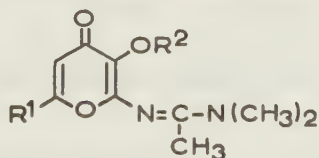
Ausbeute: 75 % d. Th.

29 a	R = COOC ₂ H ₅	Schmp.: 174° (Zers.)
	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅ (254,26)	Ber.: C 51,92 H 5,55 N 11,02 Gef.: C 52,20 H 5,64 N 10,99
29 b	R = CH ₂ OCOCH ₃	Schmp.: 166 - 167°
	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅ (254,26)	Ber.: C 51,92 H 5,55 N 11,02 Gef.: C 52,08 H 5,20 N 10,99

⁺) Bezeichnung dieser Verbindungen als 6-substituierte Pyron-Derivate: 6-[1'-Alkylaminoäthyliden(1')-amino] -pyrone(4)

30b Bei der Darstellung des Amidins **30b** ersetzt man die Methyaminlösung durch die äquivalente Menge 40 proz. wässrige Dimethylaminlösung. Die Reinigung gelingt durch Umkristallisation aus Isopropanol. Die Verbindung wird durch Umsetzung mit Benzolsulfochlorid (siehe Seite 115) in **30a** übergeführt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Pyronyl-acetamide durch Umsetzung von Aminopyronen mit N-Dimethylacetamid-diäthylacetal



Die Suspension von 0,002 Mol Aminopyron in 10 ml absolutem Aceton wird mit 0,5 ml N-Dimethylacetamid-diäthylacetal versetzt. Beim Rühren tritt allmählich Lösung ein. Nach 3 - 4 Std. wird eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Petroläther gewaschen. Bei Behandlung mit Essigester erfolgt nach einiger Zeit Kristallisation.

Amidin **30e** kristallisiert aus der Reaktionslösung beim Stehen über Nacht aus.

Die Amidine **30a** und **30c** werden aus Essigester, **30d** und **30e** aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 80 - 85 % d. Th.

30a	$R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	Schmp.: 146°
	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (408,45)	Ber.: C 52,92 H 4,94 N 6,86 Gef.: C 53,06 H 5,16 N 6,53
30c	$R^1 = \text{CH}_2\text{OH}, R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$	Schmp.: 164-165°
	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (366,40)	Ber.: C 52,45 H 4,95 Gef.: C 52,08 H 4,92
30d	$R^1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3, R^2 = \text{H}$	Schmp.: 128 - 130°
	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (268,69)	Ber.: C 53,73 H 6,01 N 10,44 Gef.: C 53,31 H 6,02 N 10,45
30e	$R^1 = \text{CH}_2\text{OH}, R^2 = \text{H}$	
	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (226,25)	Ber.: C 53,10 H 6,24 Gef.: C 53,31 H 6,14

Darstellung des Amidins 30a aus dem Pyronooxazol-Dimethylamin-Reaktionsprodukt 30b

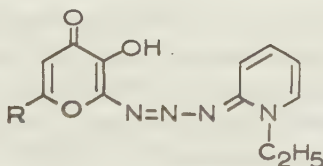
Zur Lösung von 0,2 g 30b (siehe Seite 114) in Pyridin werden 0,3 ml Benzolsulfochlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 3 std. Stehen im Vakuum eingedampft. Zurück bleibt ein rotbraunes Öl, das nach mehr-

maliger Behandlung mit Essigester und Wasser auskristallisiert. Das Produkt wird aus Essigester umkristallisiert.

Schmp. 146°

Mischschmelzpunkt mit dem Produkt aus 2-Carbäthoxy-5-benzolsulfoxy-6-amino-4-pyron (22b) und N-Dimethylacetamid-diäthylacetal: 146°

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Iminodiazopyrone



0,005 Mol Acetylkojisäure (7c) bzw. Komensäureäthylester (5b) werden unter Zusatz von 2 ml Triäthylamin in 20 - 25 ml Methanol gelöst und in 1/4 Std. mit der Lösung von 1,2 g 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat in ca. 20 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch färbt sich blutrot. Nach Zugabe des Azidiniumsalzes wird noch 1/2 Std. gerührt. Anschliessend engt man im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Eisessig neutralisiert. Es fällt ein hellroter Niederschlag aus. Er wird nach längerem Stehen im Kühlschrank abfiltriert.

Ausbeute: 75 % d. Th.

Zur Reinigung des Iminodiazopyrons **38** wird das Rohprodukt in 5 - 7 proz. Natronlauge gelöst und nach ca. 3/4 Std. bis zur Abscheidung eines hellroten Niederschlages mit konzentrierter Salzsäure und dann mit Eisessig neutralisiert.

Ausbeute: 75 % d. Th.

38 R = CH₂OH

Zers.: 190 - 200°

C₁₃H₁₄N₄O₄
(290,29)

Ber.: C 53,80 H 4,87 N 19,31

Gef.: C 53,60 H 4,85 N 18,86

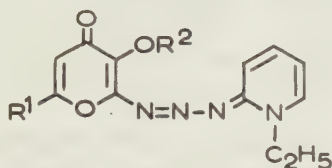
Reduktion des Iminodiazopyrons **38** mit Zink

Die Lösung von 3 g **38** in 30 ml 10 proz. Salzsäure wird bei 15 - 20° portionsweise mit Zink versetzt, bis sich eine Probe bei Zugabe von Natronlauge nicht mehr rot färbte (ca. 1g Zn). Nach Beendigung der Reduktion dampft man die Reaktionslösung ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, fügt Natriumacetat hinzu und leitet Schwefelwasserstoff ein. Das ausgefallene Zinksulfid wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man nimmt wieder in Wasser auf, fällt mit Schwefelwasserstoff restliches Zinksulfid aus und filtriert.

Aus dem Filtrat kristallisiert Aminokojisäure in Nadeln aus.

Sie wird durch Kochen mit Acetanhydrid in das Pyronoxazol **12 b**, F. 115°, übergeführt, und dadurch identifiziert (siehe Seite 102).

2-Acetoxy-methylen-5-acetoxy-6-[1'.äthyl-1',2'-dihydro-pyridin-(2')-iminodiazol] -4-pyron



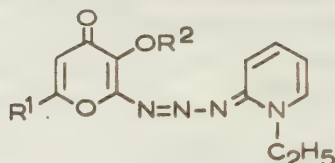
Zu einer Lösung von 2,9 g Iminodiazopyron 38 (auch als Rohprodukt) in ca. 15 ml trockenem Pyridin tropft man ziemlich schnell 2,5 ml Acetanhydrid ein. Die rote Farbe der Lösung schlägt nach schmutziggelb um. Bald entsteht ein gelber Niederschlag. Er wird nach längerem Stehen in Eis abgenutscht, mit Wasser sowie Isopropanol gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 % d. Th.

39a $R^1 = CH_2OCOCH_3$. $R^2 = CH_3CO$ Zers. > 175°

$C_{17}H_{18}N_4O_6$ Ber.: N 14,98
(374,34) Gef.: N 14,46

Darstellung der Iminodiazopyrone 39c und 39d



Zu einer Suspension von 0,01 Mol Hydroxypyron 5 b bzw. 5 d in 6 ml Pyridin und 4 ml Triäthylamin wird langsam (ca. 1/2 Std.) die Lösung von 2,4 g 1-Äthyl-2-azido-pyridinium-fluoroborat (37) in 6 ml Dimethylformamid getropft. Nach insgesamt 1 std. Rühren setzt man der Reaktionslösung 1,8 ml Acetanhydrid zu. Bald scheidet sich ein gelber Niederschlag ab. Er wird abgenutscht, mit Isopropanol und Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 75 % d. Th.

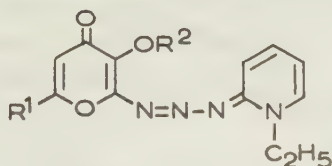
39c $R^1 = \text{COOC}_2\text{H}_5, R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ Ber.: C 54,58 H 4,85 N 14,98
(374,34) Gef.: C 54,38 H 4,87 N 15,01

39d $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ Ber.: C 56,92 H 5,10
(316,33) Gef.: C 57,64 H 6,25

2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-[1'-äthyl-1',2'-dihydro-
pyridin-(2')-iminodiazol]-4-pyron



Die Lösung von 1,8 g Iminodiazopyron 38 in Methanol wird mit Diazomethanlösung, die aus 15 g Nitrosomethylharnstoff gewonnen wurde, versetzt.

Das Reaktionsgemisch lässt man über Nacht stehen und filtriert dann den Niederschlag ab.

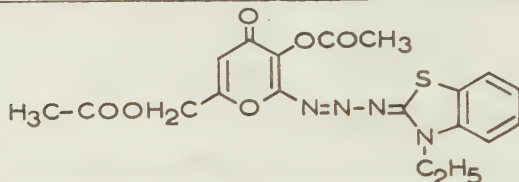
Er wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 60 % d. Th.

39b	$R^1 = CH_2OH, R^2 = CH_3$	Schmp.: 213° (Zers.)
-----	----------------------------	----------------------

$C_{14}H_{16}N_4O_4$	Ber.: C 55,28 H 5,31 N 18,43
(304,32)	Gef.: C 55,40 H 5,60 N 18,65

2-Acetoxy-methylen-5-acetoxy-6-[3'-äthyl-benzthia-
zolin-(2')-iminodiazol] -4-pyron



Die Lösung von 0,92 g Acetylkojisäure (7c) in 10 ml Pyridin und 2 ml Triäthylamin wird unter Kühlung tropfenweise mit 1,46 g 2-Azido-3-äthylbenzthiazolium-fluoroborat in 7 ml Dimethylformamid versetzt. 1/2 Std. nach Beendigung der Zugabe des Azidiniumsalzes tropft man ziemlich schnell 2 ml Acetanhydrid hinzu, rührt noch 1/4 Std. und giesst dann in Wasser. Dabei entsteht ein gelber Niederschlag. Er wird abfiltriert und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Nach dem Lösen des Rohproduktes im Alkohol soll möglichst schnell abgekühlt werden.

Ausbeute: .40 % d. Th.

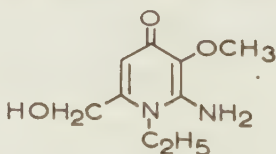
Schmp.: 192°(Zers.)

C₁₉H₁₈N₄O₆S
(430,45)

Ber.: C 53,06 H 4,22

Gef.: C 53,78 H 4,95

1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino -4-pyri-
don



0,95 g 2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron werden in 63 ml wässriger 10 proz. Äthylaminlösung

2 Std. gekocht. Nach dem Eindampfen der Reaktionslösung hinterbleibt ein Öl, das man mit Isopropanol behandelt. Beim Stehen im Kühlschrank kristallisieren farblose Kristalle aus. Sie werden abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

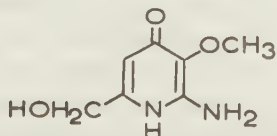
Ausbeute: 85 % d. Th.

Zers. > 244°

41 a R = C₂H₅

C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	Ber.: C 54,55	H 7,12	N 14,13
(198,24)	Gef.: C 54,64	H 6,81	N 14,09

2-Hydroxymethylen-5-methoxy-6-amino-4-pyridon



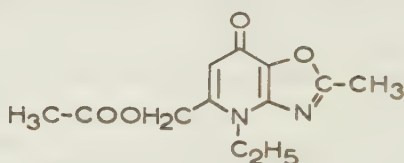
1,05 g 5-Methoxy-6-amino-4-pyridon **23** werden in 25 ml konzentriertem Ammoniak 1 1/2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen der Lösung nimmt man das zurückbleibende Öl in konzentriertem Ammoniak auf, kocht ca. 1 1/2 Std. und engt wieder ein. Der Prozess wird mehrmals wiederholt. Den Endpunkt der Reaktion kann man dünnschichtchromatographisch (Adsorbens: Kieselgel, Laufmittel: Methanol) ermitteln. Ist auf der Dünnschichtplatte nur noch ein Fleck zu sehen, so wird das schwarzbraune Öl mit wenig Äthanol verrieben. Die sich dabei abscheidenden Kristalle reinigt man durch Umkristallisation aus Äthanol.

Ausbeute: 65 % d. Th.

Zers.: 235°

41 b $C_7H_{10}N_2O_3$ Ber.: C 49,42 H 5,93 N 16,48
 (170,18) Gef.: C 49,65 H 5,51 N 16,52

2-Methyl-4-äthyl-5-acetoxymethylen-7H-pyridono-(2,3-d)-oxazol



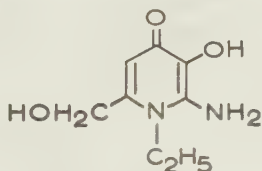
2,95 g Pyridon 41 a löst man in 25 ml absolutem Äthanol leitet einige Min. Chlorwasserstoff ein und dampft das Lösungsmittel ab. Der feste Rückstand wird in 35 ml Eisessig gelöst und 4 1/2 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Eindampfen bleibt ein Öl zurück, das nach dem Waschen mit Petroläther und Reiben mit dem Glasstab auskristallisiert. Die farblosen Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 85 % d. Th.

Schmp.: 199 - 201°(Zers.)

44 $C_{12}H_{14}N_2O_4$ Ber.: C 57,60 H 5,64 N 11,19
 (250,28) Gef.: C 57,51 H 5,43 N 11,18

1-Äthyl-2-hydroxymethylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyridon

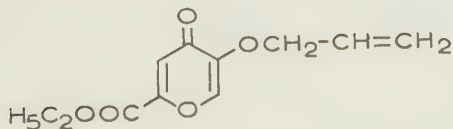


250 mg Pyridonooxazol 44 werden in 10 ml 10 proz. Äthylaminlösung 1 Std. gekocht. Eindampfen und Behandlung mit Alkohol liefert farblose Kristalle. Sie werden abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp.: 200 -201° (Zers.)

43 b $C_8H_{12}N_2O_3$ Ber.: C 52,16 H 6,57 N 15,22
 (184,21) Gef.: C 52,48 H 6,49 N 15,08

Allyläther des Komensäureäthylesters



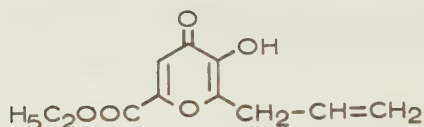
1,8 g Komensäureäthylester werden mit ca. 5 ml Allylbromid auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt und nach einiger Zeit mit 3 g getrocknetem Calciumcarbonat versetzt. Nach weiterem 3 std. Erhitzen und Stehenlassen über Nacht fügt man 10 ml Dioxan hinzu, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der feste Rückstand wird aus Alkohol oder Ligroin umkristallisiert.

Ausbeute: 90 % d. Th.

Schmp.: 84°

$C_{11}H_{12}O_5$	Ber.: 58,93 % C, 5,39 % H
(224,20)	Gef.: 58,97 % C, 5,54 % H

2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-allyl-4-pyron

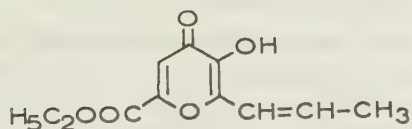


2,2 g Allylläther des Komensäureäthylesters erhitzt man in 20 ml Xylol im Ölbad 3 Std. auf 140°. Die Xylollösung wird dann in Eis gestellt. Nach einiger Zeit fallen Kristalle aus, die sich aus Ligroin umkristallisieren lassen.

Schmp.: 94 - 95°

$C_{11}H_{12}O_5$	Ber.: 58,93 % C, 5,39 % H
(224,20)	Gef.: 59,11 % C, 5,49 % H

2-Carbäthoxy-5-hydroxy-6-propenyl-4-pyron



Der 6-Allyl-komensäureäthylester lässt sich durch Erhitzen in konzentrierter Ameisensäure, Eisessig oder mit 2 Mol Pyridinacetat in den 6-Propenyl-komensäureäthylester, Schmp. 155 - 156°, umlagern.

Bestimmung der Ionisationskonstanten von 6-Amino- und 6-Nitro-5-hydroxy-4-pyronen¹⁰⁵⁾.

Die Aciditäts- bzw. Basizitätskonstanten wurden durch potentiometrische pH-Messungen nach der Beziehung

$$pK_S = -\log K_S = \log \frac{[AH]}{[A^-]} + pH$$

ermittelt.

Die $\frac{1}{100}n$ -Lösungen der sauren bzw. basischen Substanzen wurden mit $\frac{1}{10}n$ -NaOH bzw. $\frac{1}{10}n$ -HCl unter Rühren mit einem Magnetrührer titriert. Als Bürette diente eine 5 ml-Mikrobürette. Nach Zugabe von 1 ml Salzsäure bzw. Natronlauge wurde der pH-Wert der Lösung an einem Knick-pH-Meter abgelesen.

- A. Für die Substanzen mit pK-Werten zwischen 4 und 9,7 erfolgte die Berechnung ohne Berücksichtigung der Dissoziation der schwachen Säuren AH bzw. der Hydrolyse ihrer Salze. Für [AH] wurde die jeweilige stöchiometrisch berechnete Gesamtmenge Säure eingesetzt.
- B. Für die Bestimmung der Dissoziationskonstanten starker Säuren - $pK_S < 4$ - ist der Anteil der Anionen, welcher durch die Dissoziation der Säure geliefert wird, nicht zu vernachlässigen.

Daher wurden 2 Titrationsen durchgeführt:

1. Titration des Natriumsalzes der Säure mit Salzsäure.
2. Blindtitration von Wasser allein.

Die Differenz der Wasserstoffionen-Konzentrationen der beiden Titrationsen entspricht der Menge Salzsäure, die durch das Natriumsalz der zu untersuchenden Säure neutralisiert wurde, also der Menge nicht dissoziierter Säure AH.

105) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, Band , S. 166
E. Mutschler, H. Scherf u. O. Wassermann, Arzneim.-Forsch. 17, 833 (1967)

Die Gesamtmenge der Säure ist bekannt (Einwaage). Daraus kann man jeweils $[A^-]$ berechnen. Die Werte für $[H^+]$, $[AH]$ und $[A^-]$ wurden in die oben angegebene Formel eingesetzt.

- C. Für die Bestimmung der Dissoziationskonstanten schwacher Basen wurde wie bei der Bestimmung der Aciditätskonstanten starker Säuren verfahren.

Versuchsergebnisse

M e t h o d e A

Messlösung: 142 mg Kojisäure in 100 ml CO_2 -freiem Wasser

ml $\frac{n}{10}NaOH$	pH	AH/A^-	$\log AH/A^-$	pK_S
1	7,11	9/1	+0,95	8,06
2	7,47	8/2	+0,60	8,07
3	7,705	7/3	+0,37	8,07
4	7,88	6/4	+0,18	8,06
5	8,05	5/5	0	8,05
6	8,23	4/6	-0,18	8,06
7	8,42	3/7	-0,37	8,05
8	8,665	2/8	-0,60	8,06
9	9,01	1/9	-0,95	<u>8,06</u>
				8,06

pK_S -Wert von Kojisäure: 8,06

Analog erfolgte die Bestimmung der Aciditätskonstanten folgender Verbindungen:

Komensäure (5c ,OH-Gruppe), Komensäureäthylester (5b), Mekonsäurediäthylester, 6-Amino-komensäureäthylester (11 a, OH-Gruppe), 6-Amino-kojisäure (10 d) und 2-Acetoxy-methylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyron (11 b). Die Aciditätskonstanten der Verbindungen 10d und 11b sind relativ ungenau;

die alkalischen Messlösungen absorbierten viel CO_2 aus der Luft (pK_S -Werte siehe Tabelle I, Seite 13 und Tabelle IV, Seite 23).

M e t h o d e B

Messlösung: 251 mg Na-Salz des 6-Nitro-komensäureäthylesters in 100 ml Wasser

ml $\frac{n}{10}\text{HCl}$	pH	$[\text{H}^+]$	$[\text{HA}]$	$[\text{A}^-]$	pK_S
1	3,48	$3,31 \cdot 10^{-4}$	$6,69 \cdot 10^{-4}$	$9,33 \cdot 10^{-4}$	2,33
2	3,15	$7,08 \cdot 10^{-4}$	$1,29 \cdot 10^{-3}$	$8,71 \cdot 10^{-4}$	2,32
3	2,96	$1,1 \cdot 10^{-3}$	$1,9 \cdot 10^{-3}$	$8,1 \cdot 10^{-3}$	2,33
4	2,82	$1,52 \cdot 10^{-3}$	$2,48 \cdot 10^{-3}$	$7,52 \cdot 10^{-3}$	2,34
5	2,71	$1,95 \cdot 10^{-3}$	$3,05 \cdot 10^{-3}$	$6,95 \cdot 10^{-3}$	2,35
6	2,62	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$3,6 \cdot 10^{-3}$	$6,4 \cdot 10^{-3}$	2,37
7	2,55	$2,82 \cdot 10^{-3}$	$4,18 \cdot 10^{-3}$	$5,82 \cdot 10^{-3}$	2,40
8	2,48	$3,31 \cdot 10^{-3}$	$4,69 \cdot 10^{-3}$	$5,31 \cdot 10^{-3}$	2,43
9	2,42	$3,8 \cdot 10^{-3}$	$5,2 \cdot 10^{-3}$	$4,8 \cdot 10^{-3}$	<u>2,45</u>
					2,36

pK_S -Wert von 2-Nitro-komensäureäthylester : 2,36

Analog wurde die Aciditätskonstante des 2-Acetoxy-methylen-5-hydroxy-6-nitro-4-pyrone bestimmt (siehe Tabelle I, Seite 13).

M e t h o d e C

Messlösung: 199 mg 6-Amino-komensäureäthylester in 100 ml Wasser

ml $\frac{H}{10}HCl$	pH	[H ⁺]	[AH]	[A ⁻]	pK _S
1	3,34	$4,57 \cdot 10^{-4}$	$5,43 \cdot 10^{-4}$	$9,46 \cdot 10^{-3}$	2,10
1,86	3,065	$8,61 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-3}$	2,11
3	2,845	$1,43 \cdot 10^{-3}$	$1,57 \cdot 10^{-3}$	$8,43 \cdot 10^{-3}$	2,12
4	2,71	$1,95 \cdot 10^{-3}$	$2,05 \cdot 10^{-3}$	$7,95 \cdot 10^{-3}$	2,12
5	2,605	$2,48 \cdot 10^{-3}$	$2,52 \cdot 10^{-3}$	$7,48 \cdot 10^{-3}$	2,13
6	2,52	$3,02 \cdot 10^{-3}$	$2,98 \cdot 10^{-3}$	$7,02 \cdot 10^{-3}$	2,15
7	2,44	$3,61 \cdot 10^{-3}$	$3,39 \cdot 10^{-3}$	$6,61 \cdot 10^{-3}$	2,15
8	2,375	$4,22 \cdot 10^{-3}$	$3,78 \cdot 10^{-3}$	$6,22 \cdot 10^{-3}$	2,15
9	2,32	$4,79 \cdot 10^{-3}$	$4,21 \cdot 10^{-3}$	$5,79 \cdot 10^{-3}$	<u>2,13</u>
					2,13

pK_S-Wert (NH₂-Gruppe) des 6-Amino-komensäureäthylesters: 2,13

Analog wurden die Dissoziationskonstanten folgender Aminopyrone bestimmt: 6-Amino-kojisäure(10d), 2-Acetoxy-methylen-5-hydroxy-6-amino-4-pyron (11b) und 2-Hydroxy-methylen-5-methoxy-6-amino-4-pyron (23). Hierzu siehe Tabelle IV, Seite 23.

Lebenslauf

Am 9. Mai 1939 wurde ich als Sohn des Berufssoldaten Arthur Plückhan und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Zühlke, in Stendal geboren.

Von 1945 bis 1953 besuchte ich in Stendal die Grundschule. Anschliessend war ich Schüler der dortigen Winckelmann-Oberschule. Im Mai 1957 bestand ich meine Reifeprüfung.

Dann siedelte ich mit meiner Mutter nach Westberlin über. Nach Besuch eines "Sonderlehrganges für Ostabiturienten" bestand ich die Anerkennungsprüfung für mein Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1958 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Chemiestudium. Die Diplomprüfung als Chemiker bestand ich im Frühjahr 1965. Seit dieser Zeit arbeite ich auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden im Institut für Pharmazeutische Chemie an meiner Dissertation. Gleichzeitig wurde ich als wissenschaftlicher Hilfsassistent bzw. Tutor an der Freien Universität angestellt. Vom 1.4.1966 an bin ich als wissenschaftlicher Assistent tätig.

